

**MARCOS ROBERTO MARQUES**

**ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA  
E RELATO DE CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
2005**

**MARCOS ROBERTO MARQUES**

**ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA  
E RELATO DE CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago**

**Professor Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nascimento**

**FLORIANÓPOLIS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**2005**

Marques, Marcos Roberto

*Endometriose e infertilidade – revisão sistemática da literatura e relato de casos.*

Marcos Roberto Marques – Florianópolis, 2005.

112p.

Orientador: Ricardo Nascimento

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Endometriose 2. Infertilidade 3. Reprodução assistida 4. Taxa de gravidez

I. *Endometriose e infertilidade – revisão sistemática da literatura e relato de casos.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser o alívio nas horas de aflição, o amigo mais presente nos momentos de alegria e por ter me dado uma vida tão cheia de bons momentos e alegrias.

Aos meus pais, Moacyr Ferreira Marques e Selma Regina Marques, por todo o amor, apoio, carinho, compreensão e incentivo, sem os quais eu não chegaria até aqui..

Ao meu irmão, Marcelo Luiz Marques, por todo o auxílio técnico na confecção desse trabalho e pela amizade e carinho que sempre demonstrou.

À minha esposa, Bárbara Falcone, por ter sido companheira incansável dessa longa jornada que se aproxima do fim e pelo amor sincero e profundo que compartilhamos, o qual me acompanhará por todos os dias de minha vida.

À minha filha, Giovanna Falcone Marques, por ter feito a minha vida, e a de todos que amo, mas feliz e especial. Seu sorriso inocente foram minha maior fortaleza e você é a maior realização de minha vida. Don't you ever grow up !

Ao Prof. Dr. Ricardo Nascimento, por toda paciência, atenção, orientação e doação pessoal e profissional que foram os alicerces fundamentais para o desfecho bem sucedido desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Ubiratan Cunha Barbosa e Dra Elyane Rangel pelas inestimáveis orientações e contribuições para a bibliografia dessa pesquisa.

Aos amigos Eduardo Ruhland, Ethiene Cabral dos Santos Iorio Gomes, Antônio B. Q. Krieger, Elisa A. Haas, Larissa Martini, Rafaela F. Schwingel, Anne G. Erdmann, Guilherme H. Espíndola, Lucas M. Pioner, Daniel Codonho, Leandro Tomita, Daniela do Carmo De Stefani, Daniel Hartmann e Jaime A. P. Krueger e demais colegas de faculdade pela amizade, ajuda e pelos bons e divertidos momentos que passamos juntos.

A todas as pacientes que participaram desse projeto.

A Per-Håkan Gessle, que com sua música incomparável tem feito minha vida mais divertida desde 1989. Tack så mycket !

## RESUMO

**Objetivo:** Esse estudo, através de uma ampla revisão bibliográfica, tem por intenção iniciar uma discussão sobre as mais novas descobertas e teorias no campo de associação da endometriose com a infertilidade, bem como analisar métodos diagnósticos e terapêuticos mais aceitos pela comunidade científica no manejo da mulher portadora de endometriose e infertilidade.

**Método:** Trabalho descritivo baseado na revisão de trabalhos científicos recentes, com relato de cinco casos clínicos selecionados no ambulatório de infertilidade da Clínica Santa Helena, no período de Novembro de 2004 a Fevereiro de 2005, em Florianópolis/SC.

**Relato de Casos:** Das 5 pacientes analisadas em nosso estudo, quatro conseguiram obter concepção, sendo 3 delas tratadas com análogos de GnRH e cauterização das lesões. Uma paciente não engravidou durante o tratamento, vindo a engravidar espontaneamente. A última não obteve gravidez até o momento.

**Discussão:** A endometriose, e sua relação com a infertilidade, permanece obscura tanto quanto a sua evolução e história natural, como na melhor conduta a ser tomada em seus diferentes estádios de apresentação. Mais estudos são necessários para melhor se entender os mecanismos que ligam a endometriose e a infertilidade e como proporcionar o melhor tratamento possível a paciente.

**Palavras-chave:** Endometriose, infertilidade, reprodução assistida, taxa de gravidez

## SUMMARY

**Objective:** In this study, based on a literature review, our intention was to start a discussion about the new advances and theories in understanding endometriosis-associated infertility, and determinate a group of actions in diagnosis and treatment that are more acceptable to the medical community, in the management of women with endometriosis-associated infertility.

**Method:** Descriptive study, with five women experience, from the Clinic and Maternity Santa Helena's infertility ambulatory, from Florianópolis, Santa Catarina, in the management of endometriosis-associated infertility. This study was conducted from November 2004 to February 2005.

**Results:** In the group of 5 patients under study in this review, four of them got pregnant during the treatment with GnRH analogues and surgery. One patient did not got pregnant during the treatment and got pregnant later, spontaniosly. The fifth patient did not got pregnant yet.

**Discussion:** Endometriosis-associated infertillity still a very obscure disease, not only when it comes to it's evolution and natural history, but also about it's management. More studies are necessary to understand the mechanisms of endometriosis-associated infertillity and it's best treatment..

**Key-words:** Endometriosis, infertility, assisted reproduction, pregnancy rate.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>03</b>
<b>3 OBJETIVO .....</b>	<b>68</b>
<b>4 MÉTODO .....</b>	<b>69</b>
<b>5 RELATO DE CASOS .....</b>	<b>70</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>94</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>101</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Endometriose é a presença de glândulas e/ou estroma, fora do útero <sup>1</sup>. Essa condição afeta muitas mulheres em todo o mundo, traduzindo-se numa clínica variada, que cursa com dores pélvicas e abdominais, dismenorréia, dispareunia, irregularidade menstrual e infertilidade, até pacientes completamente assintomáticas <sup>1</sup>. A extensão da doença pode não estar relacionada com a sintomatologia necessariamente, ou seja, pacientes com endometriose extensa podem-se apresentar completamente assintomáticas, enquanto mulheres com graus mínimos da doença podem ter dores e outros sintomas severos <sup>1</sup>.

Muitos autores <sup>1,2</sup> defendem que a endometriose não é, na verdade, uma desordem isolada, mas sim, a representação de uma variedade de doenças.

A endometriose permanece uma doença controversa não apenas pela dificuldade de entendimento de sua fisiopatologia e evolução natural, mas também por sua relevância como fator na infertilidade <sup>2</sup>.

A associação entre endometriose e infertilidade já foi percebida há muito tempo. Estudos mostram, com algumas variações de valor absoluto, que a endometriose afeta aproximadamente 5% da população geral, enquanto que em mulheres inférteis a prevalência poderia chegar a valores maiores que 30% <sup>3</sup>. Mais que isso, diversos trabalhos <sup>3</sup>, de maioria retrospectiva, demonstram que a taxa de fecundidade mensal de pacientes com endometriose pode estar reduzida a metade quando comparadas às mulheres que não possuem a doença.

A precisa relação causa-efeito entre essas entidades ainda não é clara e muitas teorias se têm postulado tentando-se obter um melhor entendimento da coexistência dessas doenças e de como abordá-las de modo benéfico para as pacientes.

Comumente se atribui a distorções da anatomia pélvica, o mecanismo de infertilidade em casos de endometriose severa, entretanto isso ainda não explicaria a infertilidade em estágios mais precoces da doença <sup>3</sup>.

Dentre as diversas teorias postuladas, estão: desordens endócrinas (como defeitos de fase lútea e síndrome dos folículos luteinizados não rotos), alterações imunológicas e até defeitos



intrínsecos uterinos, abordados posteriormente. Infelizmente, nenhuma dessas teorias consegue comprovar de modo absolutamente inequívoco, a infertilidade associada com a endometriose, especialmente em graus mais moderados da doença das glândulas e estroma uterino ectópicos<sup>3</sup>.

Nos últimos dez anos, o número de pacientes inférteis com endometriose teve um aumento significativo, o que é um dado extremamente relevante, mesmo que só venha a traduzir uma melhora na pesquisa diagnóstica – com o advento da videolaparoscopia – ou mesmo um aumento da prevalência dessa doença entre as mulheres<sup>4</sup>.

O que se procura saber hoje é como as duas entidades interagem, e como isso vem a prejudicar a fertilidade da mulher. Mais do que simplesmente isso, é interessante saber se: Havia fertilidade naquela determinada mulher antes da endometriose ou ela só se tornou infértil após a doença ?, remover os focos endometrióticos devolveria a fertilidade plena a paciente ?, Qual a melhor forma de se abordar uma paciente que se encaixe nesse perfil ? Via medicamentosa ? Via cirúrgica ?, Quando indicar reprodução assistida e que técnica utilizar ?. Embora todas essas perguntas permanecem sem resposta, essa revisão procura esclarecer as mais novas descobertas e avanços na área do estudo da infertilidade, associada com a endometriose, bem como expor sob uma ótica extremamente crítica a propedêutica utilizada e defendida pelos mais diversos centros de pesquisa no mundo, e apresentar seus resultados.

Para o embasamento prático dessa discussão, serão apresentados os casos clínicos de cinco pacientes, atendidas no ambulatório de Infertilidade da Clínica Santa Helena, em Florianópolis/SC, dando-se uma visão, embora sem valor estatístico, de incomensurável valor para a discussão teórica, tendo-se em vista não só o aspecto do profissional médico que trata dessas pacientes, mas também o ponto de vista das mesmas quanto as dúvidas, resultados e expectativas do processo de tratamento e da perspectiva de engravidar ou não.

É importante se considerar que a infertilidade é um grande fardo psicológico e social para o casal, que se vê incapaz de ter descendentes que possam vir a complementar seus projetos de vida. Não se pode subestimar, sob hipótese alguma, o peso dessa condição no relacionamento dos parceiros - consigo mesmos e entre si, pois isso pode ter uma interferência importante no processo de relação do médico com o casal e no próprio tratamento.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Antes que possamos abordar o estudo da relação entre endometriose e infertilidade, se faz necessária uma breve abordagem individualizada de cada uma das entidades, a fim de um melhor aproveitamento acadêmico dessa pesquisa.

### 2.1 Endometriose: Uma breve análise

Faz-se aqui um apanhado geral de informações a respeito dessa enfermidade, a fim de que se obtenha uma visão mínima necessária ao bom entendimento das teorias e debates que se seguirão.

#### 2.1.1 Definição e histórico

Reconhecida como uma das patologias mais comuns dentro da ginecologia contemporânea, sendo a terceira causa de hospitalização ginecológica na América do Norte e a maior causa de histerectomia <sup>5</sup>, a endometriose é definida como sendo a presença de implantes ectópicos de glândulas e/ou estroma endometrial, extra-uterinos (especialmente em ovários e peritônio <sup>5</sup> mas também em cavidade pleural, fígado, rim, bexiga e até em homens <sup>6</sup>), sendo estes geralmente funcionantes e sensíveis a hormônios. Essa compreensão faz com que se entenda a endometriose como uma patologia de definição histológica.

Por ter sido muito negligenciada no passado, o aspecto histórico da endometriose é bastante prejudicado, entretanto um estudo publicado por Knapp, em 1999 <sup>7</sup>, demonstrou que as primeiras descrições da patologia se deram há cerca de 300 anos na Europa, mais precisamente em 1690, pelo médico alemão Daniel Shroen, através do livro “*Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri*”. Nessa obra Shroen descreve o que chama de “inflamações” que acometiam mulheres em maturidade sexual, que se distribuíam inicialmente em peritônio e bexiga, intestinos e ligamento largo, vindo a formar aderências. Ainda segundo Knapp <sup>7</sup>, outros médicos no século XVII fizeram relatos semelhantes de “úlceras peritoneais” que levavam a uma sintomatologia

bastante específica, com dor pélvica e sangramentos, embora ainda não percebessem o caráter cíclico do sangramento dessas úlceras e nem mesmo a origem endometrial das mesmas.

Tailford, em 1765, teria sido o primeiro a enfatizar o comprometimento ovariano na endometriose e Hochtin, em 1779, relatou a importância da dor pélvica no quadro clínico da doença.

Até pouco tempo atrás, os poucos relatos históricos que existiam, atribuíam a Carl Von Rokitanski, em 1860, na Alemanha, a primeira descrição da endometriose – na época chamados de adenomiosas, vistos em peças de necropsia <sup>8</sup> ou a Disterweg, em 1883, através de um relato de caso. Em 1896, Cullen reconheceu o caráter endometrial heterotópico do tecido presente nessa patologia, identificando epitélio, estroma e glândulas em sua constituição.

A forma como hoje descrevemos a endometriose veio à luz da ciência em 1927 por autoria de Sampson <sup>9</sup>. Este formulou a teoria da menstruação retrógrada como possível causa dessa entidade, observando ainda o potencial deformador da anatomia pélvica que essa doença possuía.

### **2.1.2 Classificação e estadiamento**

A melhor forma de classificar e avaliar a endometriose é ainda motivo de grande controvérsia na comunidade científica desde os primeiros estudos dessa entidade. O que se buscava em uma classificação é que tivesse correlação com a sintomatologia, associação com resposta terapêutica, fácil execução, equivalência nas várias formas da patologia e unanimidade mundial, para consenso de avaliação e conduta <sup>4</sup>.

No período de 1921 a 1988, muitas foram as formas de se classificar os diferentes estádios da endometriose. Em 1949, Wicks e Larson <sup>10</sup> fizeram uma das primeiras formas de classificação, baseando-se apenas no aspecto histológico de algumas lesões ressecadas, ignorando sintomatologia e localização anatômica das mesmas. Huffman, em 1951, elaborou uma classificação que, pela primeira vez, levava em consideração o aspecto anatômico da doença. Utilizando-se da laparotomia, Huffman observava a extensão, descrição dos locais acometidos e profundidade do acometimento. Sturgis e Call <sup>11</sup>, passaram a relacionar a dor pélvica crônica com os achados da histologia. Riva *et al* foram os primeiros a criar um sistema de escores para a classificação da endometriose, em 1962

O advento da laparoscopia revolucionou a história da classificação e terapêutica da endometriose, sendo que Petersohn em 1972 começou a correlacionar a presença de aderências como fator preditivo de taxas de gravidez e Acosta, Besch e Buttran<sup>12</sup> indo mais além, incluíram em sua avaliação a condição de comprometimento ovariano, aderências, envolvimento de tecidos adjacentes, retrações ou cicatrizes, extensão e dimensão das lesões. Em 1974, Mitchell e Farber<sup>13</sup> elaboraram uma classificação baseada na quantidade e localização de implantes de endometriose, selecionando pacientes em grupos terapêuticos posteriores, de acordo com a indicação cirúrgica ou medicamentosa.

Tomando por base esse aspecto histórico, as divergências e todas as tentativas de se chegar a uma classificação realmente adequada, a *American Fertility Society*, hoje denominada *American Society for Reproductive Medicine*<sup>14</sup>, em 1979 somou esforços de vários estudiosos na área para elaborar um sistema de classificação mais completo, incluindo um sistema de escores, reunido em diferentes estádios.

Baseados em novas descobertas e estudos que se seguiram àquela época, uma revisão dessa classificação foi feita em 1985<sup>14</sup>. Nela decidiu-se considerar uma pontuação diferente para cada estágio da doença, dando pontuação à parte para o envolvimento tubário, diferenciando doença superficial e profunda e uni ou bilateral e considerando consistência e localização das aderências. Outro aspecto importante dessa revisão foi o fato de se criar um estágio mínimo da doença e retirando a doença “extensa”.

Buscando aprimorar os presentes esquemas de classificação, a *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* decidiu, em 1993, criar uma classificação voltada apenas à dor pélvica, classificando-a em : A: leve, B: desconfortável, C: angustiante, D: horrível, E: insuportável. Para tal avaliação usou-se um conjunto de quatro figuras anatômicas do corpo feminino, onde a mulher delimitava a área da dor e seu ponto mais intenso.

Todos esses esforços, entretanto, ainda não haviam sido suficientes para se determinar uma “fórmula prognóstica” para a avaliação da infertilidade associada a endometriose. Desse modo, em 1995, a ASRM sugeriu que durante a realização da laparoscopia ou laparotomia, além da descrição de escores proposta anteriormente, se avaliasse também a porcentagem de lesões vermelhas (mais inflamatórias), brancas (intermediária resposta inflamatória) e negras (cicatriciais). O raciocínio aplicado para tanto baseava-se no fato de se acreditar que o número de

implantes endometrióticos, sua atividade e níveis de produção de prostaglandinas estariam diretamente relacionados com a gênese da infertilidade. Ainda nesse tópico, indicaram confirmação histológica quando houvesse: formação cística com diâmetro menor do que 12 cm de diâmetro, aderências ao assoalho pélvico ou ligamento largo, focos de endometriose em superfície ovariana, presença de fluido de coloração achocolatada ou negra e espessa.

De todas essas observações nasceu uma nova classificação da endometriose.

Não se pode, entretanto, dar fim à discussão sobre a classificação e estadiamento da endometriose, sem se analisar outros aspectos abordados em diferentes trabalhos ao longo dos anos. Desse modo temos <sup>4</sup>:

a) Quanto à infiltração:

a.1) Tipo I: infiltração da endometriose no fundo-de-saco de Douglas de forma cônica, ou seja, a maior extensão da doença na face peritoneal

a.2) Tipo II: doença peritoneal que possui superiormente uma retração intestinal, dificultando o acesso a ela.

a.3) Tipo III: aparece no fundo-de-saco de Douglas como a ponta de um iceberg. É chamada de adenomiose externa, devido ao desenvolvimento da endometriose na musculatura lisa do septo vaginal.

Essa classificação se faz importante, quando se observa que em estudos desenvolvidos por Koninckx e Martin <sup>15</sup> a profundidade das lesões é maior em pacientes com queixa de dor pélvica, quando comparadas com aquelas apenas com queixa de infertilidade. Sendo que proporcionalmente, o grau de invasão das lesões foi maior em pacientes de mais idade.

b) Quanto ao local de aparecimento:

b.1) Peritoneal : relacionada a regurgitação de fragmentos endometriais, que se implantariam no peritônio, levando a neovascularização, resposta inflamatória e lesões cicatriciais. Os três estágios que essas lesões apresentariam durante toda a fisiopatologia desse processo (vermelha, branca e negra) teriam reflexos clínicos variados, onde as lesões vermelhas, produtoras de mais prostaglandinas, dariam mais dor.

b.2) Ovariana : A ser discutida mais adiante, em momento pertinente.

b.3) Septo vaginal (adenomiose externa) : Acredita-se que sua origem se dê por restos mullerianos na musculatura do septo. Dor pélvica e aumento do CA-125 e proteína A amilóide são comuns nesse caso.

c) Quanto ao fenótipo

c.1) Adenomiose : situado ao longo do trajeto do ducto mulleriano, incluindo útero, fôrnices vaginais, septo retovaginal e extensão de ligamentos uterinos.

c.2) Endometriose : situado fora da extensão do ducto de Muller.

d) Quanto à histologia

d.1) Padrão estromal : estroma morfológicamente similar ao do endométrio tóxico em qualquer fase do ciclo

d.2) Padrão glandular bem diferenciado : epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos. Células epiteliais morfológicamente indistinguíveis dos endométrios tóxicos nas diferentes fases do ciclo.

d.3) Padrão glandular indiferenciado : epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos. Epitélio é aplanado ou cuboidal baixo, sem correspondente endometrial tóxico, semelhante ao mesotélio do revestimento peritoneal.

d.4) Padrão glandular de diferenciação mista : presença de epitélios bem diferenciado e indiferenciado.

### 2.1.3 Noções de epidemiologia

A epidemiologia da endometriose é um ponto bastante controverso e cujos resultados são bastante variáveis à medida que se altera a população estudada, os procedimentos indicados, o serviço onde se realizam esses procedimentos, entre outros aspectos.

Diversos estudos têm mostrado que a incidência da endometriose pode chegar a 10% na população geral <sup>16,17,18</sup>, e a 25% entre todas as mulheres na faixa etária de 30 a 40 anos <sup>5</sup>. Quando se associam na faixa de estudo as mulheres que sofrem de infertilidade e dor pélvica crônica, os valores de incidência chegam a 50% <sup>19,20,21,22</sup>.

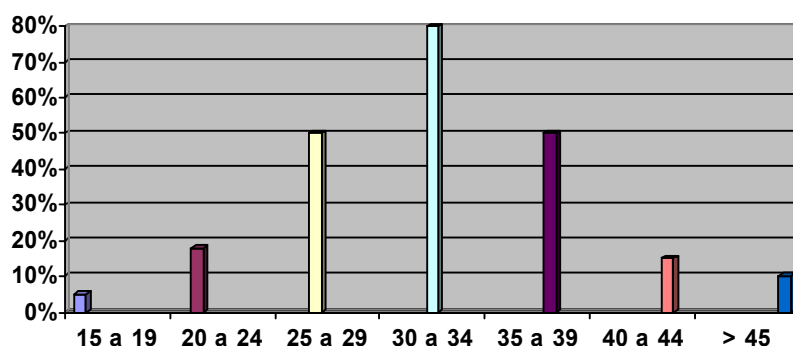
Dentre os aspectos a serem abordados na epidemiologia da doença, temos:

#### a) Idade

Embora haja consenso de que a idade não guarda relação com a gravidade de uma eventual endometriose, partindo-se do princípio que os estrogênios têm importância no desenvolvimento dessa doença <sup>23</sup>, fica claro perceber que o período reprodutivo da mulher é de particular interesse <sup>17</sup>.

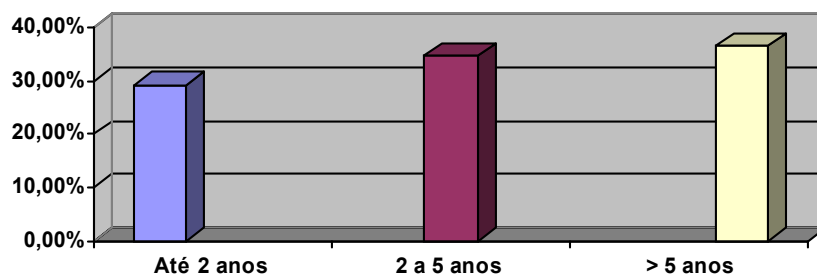
Observou-se a patologia em mulheres variando de 12 a 80 anos, com uma idade média de diagnóstico em torno de 28 anos de idade <sup>6</sup>. Estudo feito no HC-FMUSP <sup>4</sup> mostrou que a idade média era entre 30 e 34 anos, sendo que o início dos sintomas se deu há mais de 5 anos antes do diagnóstico em 36,41% dessas pacientes, conforme gráficos 1 e 2.

**Gráfico 1:** Distribuição das 244 pacientes do Setor de Endometriose do HC-FMUSP, no período de 1992 a 1999, segundo a idade na época do diagnóstico



FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

**Gráfico 2:** Distribuição das 244 pacientes do Setor de Endometriose do HC-FMUSP, no período de 1992 a 1999, segundo tempo médio de queixa principal na época do diagnóstico



FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

Aquele trabalho vai ao encontro dos trabalhos de Hadfield *et al* que indicam o tempo médio de 11,7 anos nos Estados Unidos e 7,9 anos no Reino Unido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de endometriose, o que sugere que se tenha de pensar numa possibilidade diagnóstica mais precoce nesses casos.

#### b) Raça e escolaridade

Diversos estudos têm sido feitos buscando comprovar a participação da raça como fator de risco para a endometriose. O que se tem observado é uma grande controvérsia entre as mais diversas pesquisas, podendo-se citar : Kirchon, Poindexter e Fast <sup>24</sup> e Houston *et al* <sup>21</sup> que afirmaram não perceber diferença na incidência entre as diversas raças. Chatman defende a prevalência da doença na raça negra e Miyazawa <sup>25</sup> destacou a raça amarela como a predominante.

Um estudo prospectivo e duplo cego, reuniu 143 mulheres, realizado por Woodworth *et al* <sup>26</sup> nos Estados Unidos, em 1995, chama a atenção para uma outra face dessa discussão. O estudo tentou relacionar as mulheres de cabelos ruivos naturais com a maior possibilidade de desenvolverem fatores que levem a endometriose, mostrando que das 143 mulheres selecionadas para o estudo, sendo 12 delas ruivas naturais, variando entre 23 a 41 anos de idade, observou-se que 10 das 12 ruivas (83%) tinham endometriose, comparadas com 55 de 131 não ruivas (41%). (p menor do que 0,025, intervalo de confiança de 95%, 55% de 100% contra 34% de 51%).

Embasando-se em estudos que mostram que as ruivas têm maiores deficiências imunológicas ligadas a um defeito no terceiro componente do complemento, foi formulada a



seguinte teoria: Considerando-se que a coloração ruiva dos cabelos é determinada pela produção da pheomelanina, cujo gene se loca no cromossomo 4, e que a determinação de um cabelo mais escuro relaciona-se com a produção da eumelanina, do cromossomo 19, compreende-se que a mulher ruiva teria genes do cromossomo 19 menos ativos, vindo a produzir menos eumelanina e permanecendo assim com cabelos ruivos pela ação superior da pheomelanina. A questão é que também no cromossomo 19 se encontra o gene responsável pela produção do terceiro componente do complemento, sabidamente deficiente nas ruivas. Assim sendo, eles acreditam que a menor atividade do cromossomo 19, que leva a menor produção de eumelanina (que leva ao fenótipo ruivo), também estaria relacionada a uma menor produção do terceiro componente do complemento, levando a uma deficiência imunológica nas mulheres ruivas e as predispondo assim a endometriose. O estudo deixa claro entretanto que não foram feitas dosagens de eumelanina ou pheomelanina nas pacientes, justificando que o intuito do estudo seria encontrar um fator de risco para a doença que dispensasse estudo laboratorial <sup>26</sup>.

No que tange à escolaridade, estudos europeus <sup>12</sup> mostram haver maior incidência de endometriose em mulheres com segundo grau (30%) e nível superior (27%). Outros trabalhos mostram valores semelhantes, mesmo quando realizados em instituições públicas, onde o grau de escolaridade entre as pacientes com endometriose é mais alto, levando-se a pensar na possibilidade do fator estresse ser o agente causal da doença <sup>4</sup>.

#### c) Estado civil

É outro aspecto bastante controverso como parâmetro de incidência para a endometriose. É de se imaginar, entretanto, que as pacientes com vida conjugal estável (sejam casadas ou em vida consensual ) venham mais a procura do serviço médico devido à queixa de infertilidade, do que mulheres sem vida conjugal estável. Embora hajam trabalhos que neguem tal raciocínio, como Makloun *et al* <sup>18</sup> e Parazzini *et al* <sup>27</sup>, um estudo realizado no HC-FMUSP <sup>4</sup> mostra claramente tal tendência, conforme tabelas 1, 2 e 3.

**Tabela 1.** Distribuição das pacientes do setor de endometriose do HC-FMUSP segundo estado civil

<i>Estado Civil</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
---------------------	------------	----------

<b>Casada /amigada</b>	158	64,75
<b>Separada /viúva</b>	13	5,33
<b>Solteira</b>	65	26,64
<b>Não informaram</b>	8	3,28
<b>Total</b>	<b>244</b>	<b>100</b>

FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

**Tabela 2.** Distribuição das pacientes do setor de endometriose do HC-FMUSP segundo queixa principal e estado civil.

	<i>Infertilidade</i>	<i>Dispareunia</i>	<i>Dor pélvica</i>	<i>Dismenorréia</i>	<i>Outros</i>	<i>Total</i>
<b>Casada /amigada</b>	26	5	32	79	16	158
<b>Solteira /separada/viúva</b>	5	0	19	45	17	86
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>5</b>	<b>51</b>	<b>124</b>	<b>33</b>	<b>244</b>

FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

**Tabela 3.** Distribuição das pacientes do setor de endometriose do HC-FMUSP quanto a existência ou não da queixa de esterilidade.

	<i>Com Esterilidade</i>	<i>Sem Esterilidade</i>	<i>Total</i>
<b>Casada/amigada</b>	80	78	158
<b>Solteira</b>	24	62	86
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>140</b>	<b>244</b>

FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

#### d) Antecedentes obstétricos e ginecológicos.

É consenso que o período de exposição estrogênica ao qual a mulher se submete tem relação direta com a incidência da endometriose. Desse modo, uma mulher multipara, que passou por períodos de proteção da ação estrogênica, por ação da progesterona na gravidez, tem uma incidência menor de endometriose do que uma nulípara, além de evidenciar um equilíbrio estro-progestacional, o que manteria a incidência dessa patologia em torno de 3 a 4% nessas mulheres.

Portanto, a nulípara, tem essa ação estrogênica mais intensa traduzida claramente em seus antecedentes menstruais, como a idade precoce da menarca, ciclos de longa duração e intervalo e

idade tardia da menopausa, o que já foi comprovado em diversos trabalhos como os de Matorras *et al*<sup>8</sup> e Parazzini *et al*<sup>27</sup> que definiu as idades acima de quinze anos para menarca, como sendo ideal para maior proteção dos efeitos estrogênicos.

#### e) Fumo

É outro aspecto de análise controversa. Teoricamente, a mulher que fuma mais de vinte cigarros por dia tem uma tendência a apresentar níveis séricos de estrogênio diminuídos, o que serviria portanto como agente protetor da endometriose, o que é comprovado nos estudos de Cramer *et al*.<sup>28</sup> em 1986, apontando mulheres que iniciaram o hábito do tabagismo antes dos dezessete anos, fumando vinte cigarros por dia, como tendo um risco significativamente menor de apresentar endometriose quando comparadas com as não fumantes.

Por outro lado, Parazzini *et al*<sup>27</sup> em suas pesquisas, não encontrou diferença entre fumantes e não fumantes quanto a incidência de endometriose ovariana.

#### f) Atividade física

A prática regular de exercícios físicos parece ser benéfica para reduzir os índices de endometriose, quando praticados precocemente. A redução de estradiol, devido a liberação de beta-endorfinas que inibem o GnRH e conseqüentemente o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, e a melhora provocada no sistema imunológico pela atividade física, parecem explicar a menor incidência dessa doença em mulheres que se enquadram nas que praticam exercícios físicos de modo regular.

#### g) Antecedentes familiares

Identificar um fator familiar ou mesmo genético que predisponha a mulher a ter endometriose é algo difícil pelas próprias limitações diagnósticas que nos são impostas, vide a necessidade de procedimentos invasivos para tanto.

Entretanto, vários trabalhos vêm mostrando que a presença de familiares de primeiro ou segundo grau que apresentam endometriose, pode ter relação com o aumento da incidência em alguns pacientes<sup>29</sup>. Seja por fatores genéticos, seja por hábitos de vida semelhantes. De fato,

embora não se tenha encontrado uma interação mendeliana clara, a maioria dos pesquisadores acreditam que o componente familiar seja de origem poligênica e multifatorial <sup>6</sup>.

Moen e Magnus <sup>30</sup>, em 1995, mostraram em um trabalho com 515 pacientes que a tendência de desenvolver endometriose é muito maior em pacientes com história familiar. Além disso, o estudo mostra o caso das oito irmãs monozigóticas das quais seis tiveram endometriose documentada. Ranney, em 1971, fizeram entrevistas com 350 pacientes operadas devido a endometriose, mostrando que cerca de 22% delas tinha história de endometriose em familiares. Kennedy, Mardon e Barlow <sup>31</sup> observaram num grupo de 230 pacientes com endometriose, 19 casos de mãe e filha portadoras, 16 pares de irmãs e um caso de irmãs gêmeas portadoras. Vercelini *et al* <sup>22</sup> apontam como sendo entre 4% a 6% o acometimento familiar de pacientes com a doença.

#### h) Infertilidade

A relação epidemiológica da infertilidade e da endometriose será tratada mais adiante nesse trabalho.

Toda essa diversidade de valores e teorias se explica pelo fato de ser difícil fazer uma relação direta entre a sintomas e a presença da doença, dificultando o diagnóstico em pacientes portadoras assintomáticas, e a elaboração de um perfil da paciente com endometriose.

Muito se discute se o evidente aumento de casos de endometriose nos últimos dez anos se deve a melhores recursos para diagnóstico (tendo-se a laparoscopia aceita geralmente como melhor método diagnóstico para endometriose leve a mínima <sup>32</sup>) ou a mudança dos hábitos de vida da mulher, que hoje tem a menarca mais precoce, retarda mais sua primeira gestação, vive mais submetida a estresse e a interferências em seu sistema imunológico.

Entretanto, é importante lembrar que outros fatores importantes podem estar associados a essa dificuldade de determinação da prevalência da doença, como: o interesse do cirurgião, que pode não ter a devida atenção para procurar em uma paciente assintomática, focos endometrióticos durante uma ligadura tubária, a experiência do cirurgião em perceber focos endometrióticos não tão característicos, falta de confirmação histológica a não observação,

durante a esterilização, que multíparas com períodos de tempo longos desde o último parto, tem risco alto de desenvolver endometriose pelo longo período de ciclos menstruais ininterruptos <sup>32</sup>.

De todo modo, fica implícita a necessidade de mais estudos epidemiológicos que possam elucidar essas dúvidas, dentre as muitas que pairam sobre a endometriose, desde sua fisiopatologia até seu tratamento.

## **2.2 Infertilidade: Uma breve análise.**

Tal qual feito com a endometriose, uma breve explanação sobre a infertilidade deve ser feita antes de avançarmos no estudo da relação endometriose e infertilidade.

### **2.2.1 Definição**

Compreende-se como infertilidade a incapacidade de um casal de engravidar e ter filhos. Vários princípios naturais, sociais e religiosos determinam que a felicidade completa de um casal tem que necessariamente passar pela concepção de uma criança, sendo que quando tal objetivo não é alcançado, tem-se um projeto de vida incompleto.

Para que uma gestação ocorra são necessários uma série de fatores que devem ocorrer quase que concomitantemente para o sucesso da fecundação. O homem, deve ter espermatozóides em quantidade e mobilidade suficientes para fecundar, a mulher por sua vez, deve oferecer um meio receptivo para os espermatozóides, além de ovular, ter nas tubas a fecundação e o deslocamento do embrião até o útero onde este deve-se implantar <sup>33</sup>.

É interessante perceber que a fertilidade humana é relativamente baixa. Se tomarmos como exemplo um grupo de casais e estes mantiverem relação sexual sem qualquer tipo de anticonceptivo, no período de um mês, apenas 30% desses casais irá engravidar, sendo que 50% somente chegará a uma gestação em cerca de seis meses. Quando se analisa o mesmo grupo num período de um ano, nas mesmas condições de relacionamento sexual, 80% chegará a uma gestação, enquanto os outros 20% precisarão de mais tempo ou de auxílio médico para engravidar. Esse é o grupo onde temos os casais considerados inférteis <sup>33</sup>.

Dentre todos casais com dificuldade para engravidar, em 40% das vezes a causa é exclusivamente por fator feminino, 30% por fator masculino exclusivo, 20% de ambos e 10% sem causa aparente.

O manejo da infertilidade passa por uma primeira consulta com o ginecologista, que geralmente consegue resolver a maioria dos casos, e se necessário, a consulta a um especialista em fertilidade, que domine técnicas mais modernas de fertilização.

A investigação da infertilidade passa por uma boa anamnese, exame físico geral e ginecológico e alguns exames complementares, como espermograma, histerosalpingografia, teste pós-coital (cuja eficácia é controversa), videolaparoscopia e ultrassonografia pélvica transvaginal (USGTV) <sup>33</sup>.

### **2.2.2 Causas de infertilidade**

As causas mais comuns de infertilidade são: baixa produção quantitativa ou qualitativa de espermatozóides, defeitos na ovulação, anormalidades nas tubas, defeitos uterinos, endometriose e meio inadequado aos espermatozóides (anticorpos) e infecções por Chlamydia e Micoplasmas <sup>33</sup>.

#### **a) Fator masculino:**

O homem é responsável por quase metade dos casos de infertilidade, estando geralmente relacionado a uma baixa produção e baixa mobilidade de espermatozóides. As causas de tal podem ser desde infecções, estresse, drogas, poluição, até defeitos congênitos e varicoceles. No caso, a investigação passará por um espermograma, onde o esperma colhido via masturbação nos dará noção da quantidade e da mobilidade dos espermatozóides, nos permitindo traçar um prognóstico e indicar o melhor método de gravidez para aquele determinado caso.

Se tiver um espermograma alterado, fazer dosagens hormonais conforme critério médico, ultrassonografia de bolsa escrotal e pesquisa de infecções. Em pacientes com vasectomia prévia, indicar cirurgia de reversão, caso vasectomia há menos de 10 anos, ou fertilização in vitro (FIV) com Intracytoplasmatic Sperm Injection (ICSI) se vasectomia há mais de 10 anos, se houver espermatozóides vivos em punção ou biópsia testicular. Casos mais raros, como defeitos no pênis, ejaculação retrógrada e dificuldades para manter relação sexual, devem ser tratados de modo próprio e individualizado <sup>33</sup>.

#### **b) Fator tubário:**

A tuba uterina tem importância cabal no processo reprodutivo. Basta perceber que cabe às tubas captar o óvulo, receber os espermatozóides, permitir a fertilização e o desenvolvimento do embrião por cerca de cinco dias até seu transporte a cavidade uterina. As tubas são facilmente acometidas por infecções cervicais ou sanguíneas que podem levar a um comprometimento de suas funções. Para a investigação das tubas, indica-se a histerossalpingografia e a videolaparoscopia, que já serve como tratamento em caso de lesões. Mulheres que sofreram laqueadura e desejam engravidar, podem ter como alternativas a cirurgia de reversão, que tem bons resultados, desde que ainda se tenha pelo menos metade das tubas íntegras, ou a fertilização in vitro, que consiste na retirada do óvulos da mulher, sua fertilização em estufa com os espermatozóides e sua transferência para o útero <sup>33</sup>.

c) Fator ovariano:

Os ovários, além de produzirem o óvulo a ser fecundado, são fundamentais na produção de hormônios que irão preparar o organismo para a gestação. Quando se desconfia de que a causa da infertilidade esteja nos ovários, a investigação deve ser feita com ultrassonografia de controle, a cada dois dias em média, desde o período pré-ovulatório até a ovulação, acompanhando-se o crescimento do folículo ovariano até o rompimento. Espessamento da camada endometrial e muco cervical colaboram na análise. Pode-se ainda fazer videolaparoscopias, para biopsiar, perfurar microcistos, retirar cistos e cauterizar a cápsula ovariana, e dosagens hormonais. Mulheres que não possuem óvulos, só poderão engravidar via doação de óvulos por outra mulher <sup>33</sup>.

d) Fator cervical:

O colo uterino é a porta de entrada para os espermatozóides e deve se portanto um ambiente favorável e que permita o fácil deslocamento dos gametas masculinos para dentro do útero. Entretanto nem sempre o processo se desenrola desta forma, e muitas vezes esse ambiente é hostil aos espermatozóides, devido a anticorpos ou infecções. O modo de se avaliar o fator cervical é pelo teste pós-coital, controverso e em desuso, onde algumas horas após ter relação, o casal vem ao consultório para coleta de material cervical e sua análise em microscópio, para visualizar quantidade e mobilidade de espermatozóides na amostra <sup>33</sup>.

e) Fator uterino:

Normalmente é menos freqüente quando se refere a infertilidade, estando mais relacionado com o aborto de repetição em casos de defeitos Müllerianos. Existem seqüelas endometriais em forma de sinéquias, por exemplo. O diagnóstico deve ser feito via ultrasonografia, histerossalpingografia, histeroscopia e videolaparoscopia<sup>33</sup>.

f) Endometriose :

Será abordado em momento oportuno.

g) Fator psicológico:

Embora as vezes negligenciado, diversos trabalhos já mostraram a importante interferência do fator psicológico no processo reprodutivo, que gira na ordem de 5% dos casos de infertilidade. Geralmente as pacientes que se encaixam nessa categoria, apresentam um perfil de personalidade infantil ou fóbicas, caracterizando mulheres que não se sentem capazes de suportar uma gravidez ou temem não conseguir cuidar de um bebê. Deve-se perceber ainda que a dificuldade em engravidar é um tópico de difícil aceitação para o casal, o que leva a inevitáveis problemas psicológicos como diminuição da auto-estima, frustração, raiva, agressividade, estresse e diminuição da auto feminilidade ou masculinidade. Componentes estes que embora transitórios, podem influir negativamente sobre a fisiologia reprodutiva do casal, fazendo-se então necessário que o médico construa um vínculo forte de confiança e respeito com o casal, passando-lhes tranquilidade no momento de fragilidade em que se encontram<sup>33</sup>.

h) Infertilidade sem causa aparente:

Ocorre em cerca de 10% dos casos, nos quais todos os exames solicitados ao casal são normais. Atualmente com todo o advento da tecnologia, a imensa maioria desses casos são resolvidos com uso de técnicas de fertilização in vitro ou inseminação artificial, mesmo sem termos um diagnóstico da causa<sup>33</sup>.

### **2.2.3 Reprodução assistida**



Assim é chamada toda a técnica que prima pela manipulação de espermatozóides, óvulos e embriões. Iremos citar brevemente duas, a inseminação artificial (IA) e a fertilização in vitro (IVF).

a) Inseminação artificial : consiste em introduzir os espermatozóides colhidos por masturbação no fundo uterino e tubas. Esses espermatozóides são colhidos, depois tratados para selecionar os melhores, aumentando sua concentração e atividade. Está indicada em caso de pacientes com deficiência na quantidade e mobilidade dos espermatozóides, que se traduziram em espermograma pouco a moderadamente alterado.

b) Fertilização in vitro (transferência de embriões) : o primeiro bebê concebido por essa técnica, nasceu em 1978 na Inglaterra. No Brasil, o primeiro bebê assim concebido nasceu em 1984, no Paraná. O método consiste em fazer uma estimulação da ovulação na mulher, via medicamentosa (estimuladores ovarianos e inibidores da produção de FSH na hipófise), acompanhando por ultrassonografia o crescimento dos folículos e sua ruptura, fazendo posteriormente a retirada dos óvulos diretamente no ovário, via cateter guiado por ultrassonografia em centro cirúrgico e os levando a uma estufa, em meio de cultura, para fertilização com os espermatozóides selecionados. Após dois a cinco dias, transformados em embriões, são transferidos via catéter, guiado por ultrassonografia, para o fundo uterino da mulher, num número máximo de quatro. Após doze dias se realiza beta-HCG para confirmação da gravidez e posterior acompanhamento pré-natal normal. Essa técnica pode apresentar um problema, que é a incapacidade dos espermatozóides em conseguirem entrar no óvulo. Quando isso ocorre é feita uma técnica de FIV chamada de ICSI, onde com uma micropipeta se introduz um espermatozóide ativo diretamente dentro do óvulo, com resultados excelentes que já levam alguns centros a preconizar o uso do ICSI em qualquer FVI <sup>33</sup>.

## **2.3 Relação endometriose e infertilidade**

### **2.3.1 Aspectos da relação**

Nas últimas décadas percebeu-se um aumento importante da incidência de mulheres inférteis com endometriose. Seja por uma mera prevalência dessa patologia na população feminina, seja por uma melhora significativa nos métodos diagnósticos, o fato é que a literatura mostra claramente uma relação entre as duas enfermidades.

Epidemiologicamente, a incidência de endometriose em mulheres com infertilidade gira em torno de 6% a 58%<sup>34,35</sup> contra apenas 2% a 5% nas mulheres da população em geral<sup>4,5,21</sup> e a incidência de infertilidade em mulheres com endometriose varia em torno de 30% a 50%<sup>36,37</sup>. Esse amplo intervalo de variação de valores está relacionado ao uso seletivo de laparoscopia na investigação da infertilidade e a população escolhida<sup>32</sup>.

Não somente a epidemiologia, mas outros fatores ainda corroboram para que se perceba a relação entre endometriose e infertilidade. Assim, temos : 1. maior prevalência de endometriose em mulheres sub-férteis quando comparadas com mulheres de capacidade fértil preservada, 2. taxa mensal de fecundidade (TMF) ,espontânea ou induzida, reduzida em casos de leve a severa endometriose, quando comparada com aquelas com endometriose mínima ou pelve normal, 3. tendência a reduzir a TMF em mulheres inférteis com endometriose mínima a leve quando comparada com mulheres com infertilidade não explicada, 4. relação dose-efeito: uma correlação negativa entre o estágio da endometriose (pela revisão da ASRM) e a TMF e CPR (taxa bruta de gravidez), 5. TMF reduzida e uma taxa de gravidez cumulativa quando da inseminação de doador em mulheres com endometriose mínima-leve quando comparadas com aquelas com a pelve normal, 6. TMF reduzida depois de inseminação com esperma do marido em mulheres com endometriose mínima-leve quando comparadas com aquelas de pelve normal, 7. taxa de implantação por embrião (pós Inseminação in vitro) reduzida em mulheres com endometriose moderada-severa quando comparadas com mulheres de pelve normal e 8. aumento da TMF e da taxa de gravidez cumulativa após remoção cirúrgica de endometriose de leve a moderada<sup>32</sup>.

Apesar de todos esses indícios, ainda não sabemos qual a verdadeira relação entre as duas entidades. Seria a endometriose a causadora da infertilidade feminina ou estaria a infertilidade já presente na mulher antes da endometriose ? O tratamento das lesões devolveria a fertilidade a mulher ? São algumas das perguntas que seguem sem resposta dentro da relação causa-efeito das duas doenças. É claro que a endometriose que envolve danos na anatomia pélvica, ovários e

tubas, tem sua ação sobre a infertilidade mais esclarecida, mas e quando não há tais fatores? Como entender o papel da endometriose mínima e leve nesse contexto?

### 2.3.2 Mecanismos

Compreender os mecanismos que levam uma doença a se desenvolver, avançar e se inter-relacionar com outra, é fator primordial para que se possa entender a origem da doença, os meios pelos quais ela sobrevive e assim melhor poder combatê-la, para o bem estar do paciente. Entretanto, como tudo que envolve o estudo da endometriose, os mecanismos pelos quais essa patologia interage com a infertilidade, ainda são muito controversos e cheios de incertezas.

Em animais de laboratório, a endometriose avançada está associada com a diminuição da fecundidade, devido a alteração anatômica provocada no aparelho reprodutivo, por adesões pélvicas, que podem prejudicar, entre outras coisas, o lançamento do óvulo, criar um bloqueio à entrada de espermatozóides na cavidade peritoneal e inibindo a captação do oócito pela tuba <sup>38</sup>. Essas alterações anatômicas, comuns em graus mais avançados da doença, são bastante significativas no sentido de se explicar a relação da endometriose com a infertilidade em pacientes em estágios severos dessa doença, embora uma relação inversamente proporcional entre o grau de endometriose e as taxas de gravidez ainda não esteja totalmente comprovada nos estudos de fertilidade até o momento <sup>32</sup>.

As pesquisas guiadas pelo intuito de esclarecer os mecanismos dessa relação caminham hoje, de modo geral, a entender que a endometriose leve a moderada, relacionada com infertilidade, seja a mais difícil forma de se explicar <sup>5,38</sup>. Isso deve-se à ausência de eventuais sinais mais claros de interferência da endometriose leve no processo reprodutivo na maioria dos casos, o que não significa necessariamente que essas dúvidas parem somente sobre os graus mais leves e nem que esses estágios não possam ter um efeito prejudicial direto sobre o desenvolvimento do oócito, embriogênese e implantação <sup>5</sup>.

Acredita-se que quatro fatores principais, possam estar envolvidos na relação da endometriose com a infertilidade <sup>3,4,32</sup> : 1. foliculogênese prejudicada, 2. fertilidade diminuída, 3. fatores inflamatórios em fluido folicular, peritoneal e trato reprodutivo e 4. defeitos na implantação.

Diversos estudos têm comprovado a importância desses fatores no processo fisiopatológico da endometriose e infertilidade, conforme pode-se ver no quadro 1:

**Quadro 1** – Fatores potenciais na endometriose relacionada com infertilidade.

---

*1. Foliculogênese prejudicada*

ι Reserva ovariana	Chang et al., 1997; Minguez et al., 1997; Nakahara et al., 1998; Yanushpolsky et al., 1998; Dokras et al., 2000; Hock et al., 2001
η Duração fase folicular	Doody et al., 1988; Cahill et al., 1997
ι Estrogênio, hormônio luteinizante	Cahill et al., 1995; Cahill e Hull, 2000
η Apoptose célula granulosa	Nakahara et al., 1997, 1998; Toya et al., 2000

*2. Defeitos de fertilização*

ι Fertilização (ciclos naturais)	Cahill et al., 1997
ι Fertilização IVF)	Harlow et al., 1996; Hull et al., 1998; Bergental et al., 1998; Pal et al., 1998; Azem et al., 1999
ι Ligação à zona	Aeby et al., 1996; Qiao et al., 1998

*3. Fatores inflamatórios do fluido peritoneal*

η Fagocitose espermatozóides	Jha et al., 1996
ι Motilidade espermatozóides	Oral et al., 1996; Pillai et al., 1998; Mathur, 2000
η Embriotoxicidade	Martinez-Roman et al., 1997
ι αvβ3 e LIF	Illera et al., 2000

*4. Defeitos na implantação*

ι Taxas de implantação	Yovich et al., 1985; O'Shea et al., 1985; Matson e de IVF
Yovich, 1986; eee	Simon et al., 1994; Arici et al., 1996; Pellicer et al., 1998
ι HOXA10, HOXA11	Taylor et al., 1999
ι Integrina	Lessey et al., 1994

$\alpha\beta 3$

Expansão subendometrial Leyendecker et al., 1998; Kunz et al., 2000

---

*LIF, fator inibidor de leucemia; IVF, fertilização in vitro*

Analisando-se cada um dos fatores acima, temos :

### **2.3.2.1. Problemas na foliculogênese**

É de suma importância para o processo reprodutivo que a regulação do sistema hipotálamo-hipófise-ovário, esteja funcionando de modo adequado, a fim de permitir a maturação oocitária e o desenvolvimento folicular adequado. Alterações nesse sistema, identificadas em mulheres com endometriose, podem servir de fonte para o entendimento dos distúrbios reprodutivos que acompanham as mulheres inférteis com essa doença <sup>4</sup>.

De fato, essa teoria já vem sendo considerada desde muito tempo, e seguidos estudos ao longo dos anos apontam para sua relevância na constituição da relação endometriose-infertilidade, partindo-se, dentre outros pontos, de achados de diminuição de reserva ovariana, crescimento folicular alterado e maior requerimento de gonadotrofinas em mulheres com endometriose.

#### **a) Diminuição da reserva ovariana e anovulação**

É sabido que, independentemente da idade da paciente, quanto maior é o grau de endometriose presente, observa-se gradual e progressiva diminuição das reservas ovarianas <sup>38</sup>.

Nesse ponto da discussão, o que se busca descobrir ainda é se a diminuição da reserva ovariana é consequência direta de graus avançados de endometriose, ou pelo menos em parte, produto de uma seqüência iatrogênica, devido a intervenções cirúrgicas anteriores <sup>38</sup>.

A patogênese da endometriose ovariana é fonte de muita controvérsia. Hudghesdon, seguido por outros estudos com ovarioscopias e biópsias in situ, sugere que as adesões não são consequência, mas talvez a causa da formação do endometrioma. Sendo que em mais de 90% dos casos típicos de endometrioma, o pseudocisto é formado pelo acúmulo de debris menstruais do derramamento e sangramento dos implantes ativos, levando à progressiva invaginação do córtex ovariano.

Embora haja consenso no que tange a compreensão da teoria da invaginação, há ainda controvérsia quanto a teoria de implantação e da metaplasia. Descrita por Nisolle e Donnez, a teoria diz que o epitélio celômico ovariano passa por uma metaplasia em epitélio glandular e estroma<sup>38</sup>.

A tradução da endometriose ovariana, pode se dar de duas formas distintas : lesões superficiais hemorrágicas e endometriomas (cistos hemorrágicos).

As lesões superficiais, especificamente, podem aparecer no ovário como implantes recobrimdo córtex ou superfície ovariana associada, muitas vezes, à sub-aderências.

Os endometriomas, são estruturas císticas, que se originam da invaginação de implantes endometriais superficiais ovarianos, associados a exsudação da parede do cisto, congestão venosa e processo inflamatório ao redor dos implantes endometriais. Essas formações císticas geralmente apresentam um aspecto “achocolatado” à visualização.

Nezhat *et al*, descrevem dois tipos básicos de endometriomas : o tipo I, ou primário, são os cistos menores que 2 centímetros, com conteúdo achocolatado de difícil remoção cirúrgica (fazer exérese do segmento ovariano comprometido); o tipo II, ou secundário, tem três sub classificações, sendo o IIA aquele com tamanho entre 2 e 6 centímetros, com aspecto amarelado, sanguinolento ou mesmo de aspecto gelatinoso, claro ou escuro, sendo fácil a ressecção da cápsula ovariana, o tipo IIB, com tamanhos entre 3 e 12 centímetros, de conteúdo escuro, sanguinolento e marrom, também com fácil exérese da cápsula, embora a presença de focos endometriais mais penetrados em cápsula tornem a ressecção mais complexa que no sub-tipo IA (cujos implantes são somente superficiais), o tipo IIIB, teriam tamanho entre 3 e 20 centímetros, com conteúdo escuro e focos profundamente penetrados, dificultando a ressecção dos mesmos<sup>4</sup>.

Os endometriomas levam a uma redução da resposta ovariana as gonadotrofinas<sup>38</sup>.

Ainda no que se relaciona à ovulação, precisa-se considerar as pacientes anovuladoras ou com algum grau de oligo-ovulia, que seja relevante para o aspecto reprodutivo<sup>4</sup>.

Mais do que isso, mesmo pacientes com uma foliculogênese e luteinização normais, podem ter defeitos na liberação do oócito a partir do folículo dominante, o que se chama de “Síndrome do folículo luteinizado não roto”<sup>4</sup>.

b) Alteração de fase folicular e hormônios ovarianos

Alguns estudos vêm sugerindo que a alteração na produção de hormônios esteróides contribuem para a subfertilidade na endometriose. De fato, algumas das pesquisas existentes até o momento apontam para uma desordem da função folicular, com aumento da duração da fase folicular, diminuição da secreção de estrogênio, de hormônio luteinizante, estriol sérico pré ovulatório e baixa precoce de estriol lúteo e progesterona. Entretanto, outros trabalhos não corroboram tais achados e mais do que isso, dizem que qualquer alteração na esteroidogênese folicular não teria mostrado correlação com a qualidade do oócito e do embrião.

No que tange ao fator folicular, as informações disponíveis até o presente momento apontam para inequívocas alterações na produção de citocinas e fator de crescimento no fluido folicular. Em ciclos naturais, em mulheres com endometriose, se observa aumento de níveis de IL-6 e de VEGF, além de produção aumentada de citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ , pelas células granulosas.

Os níveis de TNF- $\alpha$ , no fluido folicular, têm mostrado correlação com oócitos de baixa qualidade e se especula que um processo pró inflamatório induzidos por citocinas pode prejudicar a fertilização do oócito (Lee *et al.*, 2000).

Outro aspecto importante nesse caso é a avaliação da função lútea, que tem algum grau de prejuízo em até 60% das mulheres com endometriose, o que levaria a abortamentos e infertilidade (dado controverso). A endometriose por aumentar os níveis de prostaglandinas intraperitoneais pode levar à insuficiência de fase lútea pois, conforme alguns estudos, a prostaglandina F2 $\alpha$  seria luteolítica. Esse dado é bastante controvertido, com vários trabalhos questionando sua real validade, mas não deixa de ser ponto importante de análise na compreensão do papel da insuficiência lútea <sup>4,39</sup>.

Ainda sobre a insuficiência lútea, o retardo do pico na secreção de progesterona pós ovulatória, levando a um encurtamento da fase lútea e seu decréscimo na secreção hormonal, é questionada. Um alto índice de receptores de progesterona na fase lútea média em ciclos de pacientes com endometriose, foi encontrado, levando a uma deficiência da secreção progesterona <sup>4</sup>.

Na parte de anormalidades endócrinas, a prolactina é um hormônio que merece análise. Sabe-se de seu papel direto na disovulia, por inibir a secreção de gonadotrofinas. O modo pelo qual a endometriose levaria a uma hiperprolactinemia é discutível, embora se acredite no papel da



inervação do peritônio parietal (nervos torácicos), que estimulada pelo processo inflamatório levaria a maior produção de prolactina, como ocorre pelo estímulo da amamentação <sup>4</sup>.

Apesar disso, muitos pesquisadores chegam a conclusão que na somatória desses estudos e teorias os esteróides por si só parecem não contribuir substancialmente para a relação entre endometriose e infertilidade.

#### c) Apoptose de célula granulosa

Mais recentemente sugeriu-se que defeitos no ciclo celular nas células granulosas, poderiam ter um impacto na foliculogênese da mulher com endometriose.

Taxas aumentadas de apoptose dessas células aparecem em pacientes portadoras de endometriose quando comparadas com mulheres inférteis, por outras causas, como fator tubário, fator masculino ou idiopático. É mais importante ainda é perceber que a incidência de corpos apoptóticos tem se mostrado progressivamente maior à medida que se observam graus mais severos de endometriose, sendo que esse estágio tem funcionado como um bom preditor da qualidade do oócito.

Desse modo, cria-se a hipótese de que alterações dentro dos folículos de mulheres com endometriose podem resultar em oócitos, e posteriormente, embriões, de má qualidade. Sendo que de fato se observa comprometimento da qualidade dos embriões, com aumento de eventos aberrantes citoplasmáticos e nucleares, blastômeros reduzidos, diminuição de taxas de implantação e gravidez.

Sob essa hipótese, defeitos de fertilização e implantação teriam na verdade sua origem em defeitos no oócito <sup>40</sup>.

#### **2.3.2.2. Defeitos de fertilização**

É considerado importante o questionamento da influência da qualidade do fluido folicular na capacidade de ligação dos espermatozóides com a zona pelúcida, na mulher com endometriose.

Aeby *et al*, em 1996, fizeram um estudo incubando espermatozóides em fluido folicular de mulheres inférteis devido a endometriose e por fator tubário. O que o estudo conseguiu perceber foi uma significativa diminuição da ligação dos espermatozóides com a zona pelúcida mergulhados em fluido folicular de pacientes com endometriose.

Quando observa-se os ciclos de IVF, investigadores apontam para uma menor taxa de fertilização em mulheres que tem endometriose. De fato, pacientes com estágios mais avançados da doença, graus III-IV, apresentam uma redução da taxa de fertilização, quando comparadas com pacientes com endometriose, graus I-II, segundo estudo de Pal *et al*, de 1998.

E o mais interessante, Minguez *et al*, em 1997, concluiu que, num universo de 980 pacientes inférteis que fizeram IVF com ICSI, notou-se não haver diferença nas taxas de fertilização, implantação e gravidez, se comparadas as 101 mulheres inférteis com endometriose, das 879 restantes, inférteis por fator masculino.

O que esses estudos vem mostrar, portanto, é que quanto mais intenso é o grau de avanço da doença, menor é a capacidade de fertilização dessa mulher. Indiretamente, observou-se nesses estudos, que a IVF com ICSI é um bom método para transpor as dificuldades de fertilização em mulheres com endometriose.

### **2.3.2.3. Fator inflamatório**

É sabido que os ovários e as tubas uterinas estão em contato constante com o líquido peritoneal, sendo que este é formado basicamente por exsudação ovariana, durante a foliculogênese, onde as altas concentrações locais de estrogênio levam à permeabilidade vascular<sup>4</sup>.

A constituição do líquido peritoneal envolve hormônios esteróides, citoquinas, fatores de crescimento e angiogênicos. E esse líquido por si só pode vir a intervir na função reprodutiva via uma alteração na mobilidade das tubas, captação ovular e ovulação<sup>4,39</sup>.

Quando se trata de uma mulher que possui endometriose, algumas alterações podem ser percebidas nesse contexto, como o aumento do volume do líquido peritoneal, da atividade e do número de macrófagos, citoquinas e prostanóides<sup>4,39</sup>.

Fazendo-se uma análise focada em cada aspecto do líquido peritoneal, percebemos:

a) Aumento do volume do líquido peritoneal

Tal achado embora fosse considerado importante, se mostrou inespecífico a partir do momento que se percebeu que há uma variação do volume do líquido peritoneal dependendo do momento do ciclo menstrual, com um pico de 20ml no período ovulatório. Refazendo-se essa medida em mulheres que se encontravam no período folicular médio, não se encontraram diferenças de volume.

b) Macrófagos

Observou-se comparativamente que nas mulheres inférteis, há um aumento do número e da atividade dos macrófagos, regulados por esteróides ovarianos. Esse aumento no número e na atividade, leva ao aumento da fagocitose, que agiria sobre os espermatozóides móveis.

c) Substâncias angiogênicas

Secretadas pelos macrófagos, o Fator de Crescimento Beta e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), encontram-se aumentados em mulheres com endometriose. Nessas pacientes, estudos imunohistoquímicos mostraram maior ocorrência de aumento do número de células endometriais em proliferação, epitélio glandular, endotelial e estroma. A proliferação endotelial tem papel chave na angiogênese, pois sempre junto dos implantes nota-se neovascularização. Evidencia-se desse modo seu papel chave no desenvolvimento e evolução da endometriose.

Quando se analisa especificamente o VEGF, é notório que seu envolvimento bioquímico é de fato importante. O VEGF apresenta dois tipos de receptores conhecidos, o *c-fms-like tyrosine kinase* (flt-1) <sup>41</sup> e *kinase domain receptor* (KDR) <sup>42</sup>, sendo que quando ligada ao flt-1 há indução de tubulação e ao KDR, ativação e proliferação de células endoteliais.

Como citado anteriormente, mulheres com endometriose têm maior quantidade de macrófagos ativados no líquido peritoneal e conseqüentemente maior produção de VEGF. Sabe-se que o VEGF exerce função quimiotática nos macrófagos-KDR, estando naturalmente aumentada na fase lútea do ciclo, ela vai aumentar a ativação de macrófagos-KDR, que por sua vez secretam ainda mais VEGF, constituindo-se assim uma regulação autócrina.

Outras ações específicas do VEGF são: crescimento específico do endotélio vascular, aumento da permeabilidade vascular e modulação da secreção de enzimas proteolíticas com relação à angiogênese <sup>43</sup>, liberação de óxido nítrico (NO) das células endoteliais <sup>44</sup>, NO sintetase – que oxida L-arginina em NO e citrulina, prostaciclina – ativando fosfolipase A2 e produção de ácido aracdônico <sup>45</sup>.

Em trabalhos realizados por Ota *et al* <sup>46</sup> e Salvemini *et al* <sup>47</sup>, o papel do NO no desenvolvimento da endometriose foi analisado. Evidenciou-se que a expressão da NO-sintetase é maior nas mulheres com endometriose se comparadas com o grupo controle, sendo que o NO aumenta a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX). Já Cameron e Campbell <sup>48</sup>, especularam sobre a hipótese de que o NO poderia mediar a produção de prostaglandinas, levando a maior contratilidade uterina, cuja relação com a dismenorréia é quase imediata.

Tendo uma visão global do processo, o aumento de VEGF, de NO e prostaciclina, levando a uma vasodilatação, pode levar a explicar o aumento de fluxo menstrual em pacientes com endometriose <sup>48,49</sup>.

Outro papel importante dentro dessa dinâmica é exercido pelos estrogênios, que também aumentam a produção de VEGF, o que pode levar conseqüentemente a uma correlação com o grau da doença <sup>43</sup>.

#### d) Citoquinas (resposta imune)

Também secretadas por macrófagos, as interleucinas 1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e fator de necrose tumoral (TNF-alfa) também estão elevados na paciente com endometriose. Essas citoquinas levam a uma crescente hostilidade entre gametas e ao eventual embrião. Ainda por formarem radicais livres, levam a uma diminuição da receptividade do endométrio <sup>50,51</sup>.

Dentre as citoquinas, duas merecem destaque : a IL-6 tem como característica estar elevada de modo diretamente proporcional aos maiores graus de endometriose <sup>52</sup>, a IL-8 tem importante função angiogênica e se percebe relação entre grandes concentrações de IL-8 com maiores graus de endometriose <sup>53</sup>.

#### e) Fibronectina e prostaglandinas

Nota-se aumento da fibronectina secretadas por macrófagos <sup>54</sup> e aumento de prostaglandinas inflamatórias no líquido peritoneal <sup>55</sup>.

Em modelos, além de diminuir a taxa de implantação, o líquido peritoneal de mulheres com endometriose e infertilidade, apresenta uma menor expressão de marcadores de receptividade endometrial (LIF e integrina  $\alpha\beta 3$ ). Mais que isso, Martinez-Roman *et al*, em 1997, mostraram que, por suas características, o líquido peritoneal e o soro, apresentariam embriotoxicidade em modelos de estudo com ratos. Sendo que essa embriotoxicidade não se mostrou proeminente quando as amostras de soro e líquido peritoneal foram obtidas de mulheres férteis com endometriose e mulheres com infertilidade não explicada <sup>39</sup>.

Dentro dessa teoria das alterações do líquido peritoneal, alguns aspectos precisam ser observados. Primeiramente ver que citocinas, fatores de crescimento e angiogênese podem estimular os implantes endometriais, ajudando no desenvolvimento e evolução da endometriose. Segundo, a resposta inflamatória dos macrófagos é inversamente proporcional a área acometida pela endometriose, o que nos poderia levar a pensar que o efeito do líquido peritoneal na gênese e desenvolvimento da endometriose seria de fato inibitório e não estimulante como citado anteriormente. O que poderia levar a um efeito inibitório em muitas mulheres e prevenido em outras situações <sup>4</sup>.

Outro aspecto importante na discussão do fator inflamatório é a questão da auto imunidade a antígenos endometriais e ovarianos :

Tendo como base o conhecimento da fisiologia do sistema imune e o funcionamento de seus constituintes humorais e celulares, Weed e Arguembourg <sup>56</sup> sugeriram, a partir de achados de depósitos do terceira fração do complemento (C3) e imunoglobulina G (IgG) em endométrio tópico, que os focos endometriais ectópicos apresentam resposta imunológica, levando-os a pensar em um componente auto-imune para a doença <sup>4</sup>.

De todos as linhagens celulares existentes no sistema imune, é consenso que a linhagem macrófágica e monocítica é a de maior envolvimento com a possível teoria da auto-imunidade na endometriose. Curiosamente, esses dois tipos celulares apresentam funções que podem ser opostas, podem ter ação citotóxica ou de proliferação nas mesmas células endometriais <sup>4</sup>.

Pode-se dividir esses processos em dois momentos : reação contra constituintes celulares gerais circulantes e contra células de um tecido específico. No que diz respeito ao primeiro grupo, temos muitos trabalhos que mostram a grande positividade de mulheres com endometriose para um número vasto de imunoglobulinas pesquisadas.

De fato, Gleichter *et al* <sup>57</sup>, em 1987, já comprovara que num painel restrito de anticorpos, a mulher portadora de endometriose tinha uma positividade de cerca de 65%, com valores próximos de 29% para fator anti núcleo, 46% de anticorpo anticoagulante lúpico, 0-26% de histonas e 3%-19% para polinucleotídeos. Abrão *et al* <sup>4</sup> por sua vez descreveram 14,3% de positividade para fator anti-núcleo, 47,6% de anticorpo anticardiolipina, sendo 23,8% de IgG, 42,8% de IgM e 4,8% de IgG e IgM e 52,4% de imunocomplexos circulantes.

Quando se amplia esse painel para todas as imunoglobulinas conhecidas, no trabalho feito por aqueles autores, percebe-se 95% de positividade para auto-antígenos em mulheres com endometriose, contra 35% no grupo controle.

Ulcova-Gallova *et al* <sup>39</sup>, em 2001, publicaram no *American Journal of Reproductive Immunology*, o trabalho “*Endometriosis in Reproductive Immunology*”, onde foi estudada a resposta humoral no soro e líquido peritoneal de 424 mulheres inférteis, de 26 a 42 anos de idade. Essas mulheres foram submetidas a laparoscopia diagnóstica no período da ovulação, tendo amostras de soro retiradas antes da anestesia e aspiração em fundo de saco de Douglas para coleta do líquido peritoneal. De acordo com a localização das lesões de endometriose na laparoscopia, essas mulheres foram separadas em três grupos: estágio I-II (261), estágio III-IV (62) e mulheres sem endometriose, com tubas íntegras e normal aporte hormonal (101).

As amostras, após centrifugadas e conservadas a -22°C, foram submetidas a testes como : ELISA, para detectar sete anticorpos antifosfolípideo (IgA, IgG e IgM), Método de hemaglutinização passiva e ELISA, para detecção de anticorpos anti-zona pelúcida e o Tray Agglutination Test (TAT) e Indirect Mixed Antiglobulin Reaction Test (i-MAR) para obtenção de níveis de anticorpos anti-esperma. Os resultados encontrados mostram que aPL-cardiolipina, aPL-ph-inositol, aPL-ph-etanolamina predominaram no soro no isotipo IgG nas mulheres com endometriose grau I-II. Níveis de Beta2-glicoproteína I, foram muito maiores no líquido peritoneal na forma IgA em ambos os grupos de pacientes inférteis com endometriose.

Anticorpos anti-zona foram encontrados em todos os grupos pesquisados, embora a presença fora aproximada de 40% no líquido peritoneal e soro no grupo de mulheres com endometriose I-II.

Desse modo, o estudo vem a demonstrar uma anormalidade na função imunológica da mulher com endometriose, sugerindo a existência de um processo auto imune tanto no líquido peritoneal quanto no soro, na presença de endometriose.

Vale lembrar que anticorpos antifosfolipídeos são intimamente ligados a doenças auto imunes (Lupus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, miastenia gravis) e falha no processo reprodutivo, não somente espontâneo, mas também induzido (via IVF-ET), por interferir na implantação embrionária.

O estudo aponta para maiores níveis de resposta humoral em mulheres com graus mais leves de endometriose, aumentando a suspeita de que células imunocompetentes (Th1 e Th2) desempenhem um papel anormal no processo imune na endometriose.

No que tange ao achado global de anticorpos anti-zona, o estudo sugere que isso se deve ao fato de células imunocompetentes reagirem a antígenos autólogos da zona pelúcida, provavelmente pela exposição ao antígeno durante os repetidos ciclos de estimulação ovariana. Embora que uma predisposição genética a reação auto-imune espontânea a anti-zona, possa ser relevante <sup>39</sup>.

E mais, Dmowski <sup>58</sup> mostram num trabalho sobre fertilização in vitro (FIV) que as mulheres com níveis altos de positividade para auto anticorpos (IgG, IgM, IgA para cardiolipina, fosfatidilserina, fosfodiletanolamina, ácido fosfatídico, histona 2A e 2B, ácido desoxirribonucléico e fosfatidilglicerol) apresentaram significativa redução na taxa de gravidez, especialmente quando comparadas com o grupo sem tais níveis.

O segundo momento a ser analisado é o do momento em que se tem reação contra células de um determinado tecido. Nesse caso, Mathur *et al* fizeram um estudo no qual comprovaram a existência de valores elevados de anticorpos no soro de mulheres com endometriose, o que revolucionou o raciocínio investigativo da doença, podendo-se imaginar que os índices de anticorpos anti-endométrio estariam relacionados com a doença.

Outros auto antígenos endometriais que podemos citar são a transferrina e a alfa 2-HS-glicoproteína. Anticorpos contra esses antígenos são comumente encontrados no líquido

peritoneal de mulheres com endometriose e já se mostraram capazes de inibir a motilidade dos espermatozóides em estudos feitos *in vitro* (Pillai *et al.*, 1998; Mathur, 2000) <sup>39</sup>.

Embora muitos estudos apontem nessa direção, um outro trabalho, feito por Szczepanska *et al.*, em 2001, mostrou não haver diferença na presença de anticorpos anti zona e anti espermatozóides no soro e líquido peritoneal de mulheres inférteis ou férteis com endometriose e mulheres férteis do grupo controle. Naturalmente, o estudo gerou controvérsias e seus opositores acreditam que a diferença de resultados se deu pela seleção equivocada dos casos, pelos pesquisadores <sup>39</sup>.

Oral *et al.*, no laboratório de andrologia da Universidade de Yale, mantém em seu trabalho a tese de que, o líquido peritoneal de mulheres com graus avançados de endometriose, diminuem consideravelmente a mobilidade dos espermatozóides, o que não se repetiu quando as amostras do fluído foram colhidas em mulheres com graus mais leves da doença <sup>39</sup>.

#### **2.3.2.4. Defeitos de implantação**

Vários estudos apontam para uma origem “uterina” no surgimento da infertilidade associada a endometriose. Na verdade, esses trabalhos defendem a tese de que prováveis deficiências intrínsecas do útero com participação de co-fatores extrínsecos, como o líquido peritoneal ou a qualidade do embrião, seriam a causa da infertilidade.

Os defensores de que a endometriose é primariamente uma doença uterina, focalizam-se nas fusões do endométrio e subendométrio. Eles relatam a existência de expansões infiltrativas do miométrio subendometrial, visíveis por ultrassonografia endovaginal ou ressonância magnética, em mulheres com endometriose. Desse modo, o crescimento infiltrativo de elementos do archimetra no neometra do útero seria uma espécie de marca da endometriose, justificando até mesmo a infertilidade associada a graus mais leves da doença.

Ainda dentro do fator uterino, a pesquisa de marcadores moleculares de receptividade do endométrio é um campo promissor.

Taylor *et al.*, em 1999, concluíram que o aparecimento de expressão aberrante dos marcadores HOXA10 e HOXA11, essenciais a implantação, no meio da fase lútea, no endométrio de mulheres com endometriose. Por sua vez, Lessey *et al.*, em 1994, já havia descrito



a falha na expressão de integrinas específicas da função de implantação, como a  $\alpha\beta3$ , nessas pacientes. Embora existam estudos que contrariem essa pesquisa.

Uma outra explicação para eventuais falhas na implantação, recai sobre a má qualidade do oócito ou do embrião. Alguns trabalhos têm tentado esclarecer essa possibilidade. Simon *et al*, em 1994, comparou as taxas de implantação e gravidez entre doadores de oócitos com endometriose e destinatárias dos oócitos com endometriose. Esse estudo mostrou diminuição nas taxas de implantação e gravidez apenas quando o oócito vinha de uma doadora com endometriose. Quando apenas a destinatária tinha endometriose, as taxas se apresentaram normais.

Diaz *et al.*, em 2000, partiram para um segundo trabalho dentro dessa mesma área. Agora, oócitos de doadoras saudáveis eram divididos entre diferentes receptoras, com e sem endometriose. Percebeu-se que as destinatárias com graus III-IV de endometriose tiveram a mesma taxa de implantação que o grupo controle. Reforçando a tese de que tendo um oócito de qualidade, a mulher com endometriose não teria dificuldades aparentes de engravidar.

Em 1997, um largo estudo retrospectivo, realizado por Sung *et al.*, analisou 239 mulheres que receberam oócitos de mulheres saudáveis e percebeu não haver qualquer tipo de alteração nas taxas de implantação e gravidez, mesmo quando o grupo de mulheres estudadas era subdividido pelos graus de endometriose dessas pacientes<sup>39</sup>.

Todos esses estudos querem mostrar, portanto, que a endometriose não afeta as taxas de implantação em mulheres que recebem oócitos de outras que não possuam a doença. Entretanto é extremamente interessante tratar esses dados com prudência, no sentido em que há uma diferença muito significativa entre um ciclo ovulatório natural e o recebimento de um oócito de uma doadora.

Os oócitos que são destinados a doação são pré tratados com análogos de GnR e selecionados de modo a serem aqueles de mais alta qualidade<sup>39</sup>.

Num trabalho recente, Lessey *et al*, também creditam ao endométrio eutópico um papel na fisiopatologia da endometriose. Segundo esse trabalho o endométrio eutópico seria anormal na mulher com endometriose, o que sugeriria um defeito no trato Mulleriano. Os mesmos pesquisadores, em um estudo comprovaram a diminuição significativa da expressão endometrial

da  $\beta 3$  integrina em mulheres com endometriose I-II. É possível que a diminuição da  $\beta 3$  integrina tenha relação com o prejuízo na interação endométrio/embrião.

McBean e Brumsted reportaram que, em mulheres com endometriose, o endométrio eutópico expressa anormalmente o antígeno Mulleriano, CA-125, em cerca de duas a quatro vezes mais <sup>38</sup>.

O que se pode certamente afirmar é que defeitos na receptividade uterina, relevantes em um ciclo ovulatório natural, podem ser sobrepujados por doação de oócitos de grande qualidade, pré-tratamentos com análogos de GnRH e cuidadoso controle dos níveis de estrogênio, durante o ciclo tratado <sup>39</sup>.

À medida que se avança no estudo da endometriose e de sua fisiopatologia, mais se tem a noção de que essa entidade não compreende uma simples desordem única, mas representa uma constelação de muitas doenças particulares, que não conseguimos diferenciar atualmente. Ou seja, a endometriose é na verdade duas ou mais doenças distintas, com uma mesma patogênese <sup>38</sup>.

A melhor evidência molecular para a patogênese única de diferentes formas de endometriose é a observação que cistos de endometriose ovariana são tipicamente monoclonais, enquanto implantes superficiais de endometriose são policlonais <sup>2,38</sup>.

### 2.3.3 Métodos diagnósticos

Tem-se 4 meios principais para o diagnóstico da endometriose <sup>38</sup>:

- a) diagnóstico clínico baseado em história, exame físico e exames laboratoriais não invasivos.
- b) visualização cirúrgica das lesões
- c) biópsia das lesões com confirmação histológica
- d) marcadores bioquímicos, como o CA-125

A análise crítica dos métodos aponta para :

- a) Diagnóstico clínico

É o diagnóstico obtido pela anamnese completa, seguida de um minucioso exame físico geral e ginecológico.

Na parte da anamnese, deve-se incluir a endometriose no diagnóstico diferencial, quando temos uma história cuja sintomatologia se apresenta com: dismenorréia, dor abdominal não clínica, dispareunia, dor ao evacuar, spotting pré menstrual e infertilidade, entre outras inúmeras queixas.

O exame físico nos é sugestivo quando apresenta: endurecimento e nodularidade em fundo de saco, espessamento uterosacral, massa fixa anexial, estenose cervical e deslocamento lateral do colo uterino.

Essa técnica de avaliação permite ao médico um diagnóstico não invasivo, não cirúrgico e que identifica a maioria dos casos em uma população de mulheres com dor pélvica e aumento da prevalência de endometriose.

Não só a melhora da clínica, anteriormente citada, com uso de análogos de GnRh (GnRH-a) consegue sustentar o diagnóstico clínico, como já existem trabalhos colocando sob análise o sucesso dessa prática. Ling *et al*, em 1999, no trabalho “*Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis*” mostrou que o diagnóstico de endometriose embasado apenas em anamnese e exame físico teve uma especificidade de 87%, tendo a visualização cirúrgica da lesão como padrão ouro para confirmar diagnóstico.

Entretanto, esse método diagnóstico tem suas limitações, especialmente no que tange a outras doenças que possam apresentar clínica semelhante à da endometriose (doença inflamatória pélvica crônica, adenomiose, patologia ovariana), que levariam, evidentemente, a todo um diferente manejo diagnóstico e de terapêutica <sup>38</sup>.

#### b) Visualização cirúrgica das lesões

É considerado o padrão ouro para o diagnóstico de endometriose por vários estudos e sociedades de ginecologia no mundo inteiro. Alguns serviços chegam a sugerir a dispensa da confirmação por biópsia, com histopatologia, pela eficácia diagnóstica da visualização cirúrgica.

O procedimento, entretanto, apresenta algumas desvantagens e problemas técnicos como :

- a) é um procedimento caro
- b) a acuidade do diagnóstico depende da experiência / conhecimento do cirurgião ao visualizar uma lesão

No quesito variabilidade de diagnóstico por diferença entre visualização e interpretação pelos cirurgiões, Pardanani e Barbieri, em 1998, fizeram o trabalho *“The gold standard for the surgical diagnosis of endometriosis: visual findings or biopsy results”*. Nesse estudo foi avaliada a variabilidade diagnóstica da endometriose inter cirurgião. O que se percebeu é que entre os três cirurgiões envolvidos no estudo, tivemos uma taxa de confirmação patológica das endometrioses por eles visualizadas de 42% de acerto para o primeiro cirurgião, 65% para o segundo e 76% para o terceiro. Esses valores mostram de modo explícito que essa técnica diagnóstica tem um grau de variação de resultados relativamente alta.

Outro ponto que precisa ser lembrado é que a localização e o volume das lesões de endometriose também podem prejudicar o acerto diagnóstico. Lesões subperitoneais ou profundamente invasivas em fundo de saco de Douglas podem ser de difícil visualização numa laparoscopia padrão. Lesões pequenas ou de apresentação atípica também podem induzir ao erro

<sup>38</sup>.

#### b) Biópsia e histopatologia

É o método cirúrgico superior para confirmar diagnóstico. Os critérios utilizados para o diagnóstico histológico são :

- I. glândulas e estroma endometrial
- II. epitélio glandular com hemosiderina
- III. tecido endometrial-like com hemossiderina

Um problema que repercute sobre essa técnica é que os critérios diagnósticos podem variar entre os patologistas e não se tem estudos inter-observacionais, como se tem com os cirurgiões <sup>38</sup>.

#### c) Marcadores bioquímicos

Em 1986, reportou-se que o marcador bioquímico CA-125 estaria aumentado no soro de mulheres com endometriose, graus III/IV, o que foi reproduzido em vários estudos seguintes. Foi a primeira vez que se aventou a hipótese de um teste sanguíneo para o diagnóstico de endometriose.

Em estudo feito por Barbieri e Missmer, em 2002, com 147 mulheres submetidas a laparoscopia/laparotomia diagnóstica, o CA-125 pré-operatório estava aumentado em mulheres com endometriose graus III/IV, se comparado com mulheres do grupo controle, com laparoscopia/laparotomia normais. Outros achados também indicaram aumento do marcador, caso de grau II de endometriose (13%), leiomioma uterino (14%) e DIP crônica (5%). O estudo mostrou ainda que as lesões de endometriose aumentam a expressão do CA-125 também por técnicas imunocitoquímicas.

Outros marcadores que se acredita serem úteis no diagnóstico da endometriose são: níveis de integrina endometrial, auto-anticorpos anti-endometriais e expressão do endométrio eutópico da P450-CYP19 (aromatase) <sup>38</sup>.

No caso de marcadores como o CA 15-3 e CA 19-9, antígeno cárcino-embrionário (CEA), alfafetoproteína (AFP) e beta-2 microglobulina (B2MG), seu comportamento nas mulheres com endometriose em diferentes fases do ciclo menstrual, vem sendo motivo de estudos.

Um estudo em especial, dosando os valores médios desses marcadores em portadoras de endometriose I, II, III e IV, no 1º, 2º, 3º dias do ciclo e no 8º, 9º e 10º dia, mostrou que as dosagens séricas do CEA, AFP e B2MG se aproximaram do normal em todos os casos. CA 15-3 e CA19-9 revelaram pequenas variações em suas concentrações, porém sem significância estatística que pudesse ser aproveitada em termos diagnósticos ou de seguimento. Não apresentam poranto significado principalmente ao serem comparados aos demais marcadores estudados <sup>4</sup>.

#### **2.3.4 Tratamento**

##### **a) Expectante**

Utilizada, segundo alguns trabalhos, apenas em pacientes com endometriose em estágios mínimo e leve da doença <sup>4</sup>. Essa conduta se baseia na não comprovação de que os implantes endometrióticos aumentam progressivamente com o decorrer do tempo e em trabalhos de

Thomas e Cooke <sup>59</sup>, que mostraram que uma parcela significativa das pacientes tem regressão espontânea dos focos após seis meses sem qualquer tratamento.

No caso da paciente infértil, essa conduta pode ser adotada, nos graus leves e mínimos de endometriose, para se dar uma ênfase na pesquisa de outros fatores ou em eventuais carências que possam estar impedindo a gravidez.

Se a paciente infértil apresentar sintomas concomitantes, como dor pélvica, o tratamento clínico ou cirúrgico já se faz necessário.

## b) Clínico

O tratamento clínico da endometriose consiste na alteração do ambiente esteroidal dos receptores presentes nos tecidos endometrióticos (receptores estrogênicos, progestagênicos e androgênicos, geralmente em menor quantidade que no tecido endometrial), justamente por saber-se que essa doença é uma condição patológica hormônio-dependente e que necessita de hormônios ovarianos para sua manutenção.

As drogas e os esquemas terapêuticos vêm sendo aperfeiçoados ao longo das décadas e embora suas indicações ainda sejam controversas em alguns casos, os tratamentos mais comuns na atualidade são :

### b.1. Analgésicos e Inibidores da Prostaglandina Sintetase

O uso dos analgésicos é feito para o combate da dor, frequentemente presente em pacientes com endometriose.

Outro sintoma importante nessas pacientes é a dismenorréia, sendo que é bem conhecida a associação da dismenorréia com as prostaglandinas. Por saber-se que as pacientes que sofrem de endometriose já apresentam níveis mais elevados de prostaglandinas  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ ) e  $PGE$  no endométrio <sup>60</sup>, além da maior produção de  $PGF2\alpha$  nos focos endometrióticos ovarianos, os inibidores da prostaglandina sintetase (grupo heterogêneo de anti-inflamatórios não-esteroidais) agem inibindo a produção da prostaglandina e antagonizam seus efeitos em órgãos-alvo. Essa ação contribui decisivamente na remissão dos sintomas.

Um trabalho realizado por Kauppila, Poulakka e Ylikorkala.<sup>61</sup> demonstrou que o uso do ácido tolfenâmico trouxe maior controle das crises álgicas menstruais do que outras medicações, como ácido acetilsalicílico e indometacina.

Ainda não se têm estudos que possam comprovar se o uso dos inibidores da síntese de prostaglandinas trazem algum benefício no que tange à infertilidade associada a endometriose, entretanto acredita-se que as pacientes assim tratadas possam vir a ter uma melhor resposta a terapêutica contra a infertilidade, do que aquelas sem o uso de antiinflamatórios.

### b.2. Contraceptivos Hormonais Orais (CHO)

O efeito dos CHO (combinação estrogênio-progesterona) no tratamento da endometriose ainda não é de todo compreendido. Alguns trabalhos têm mostrado dados conflitantes sobre os CHO na endometriose. Por exemplo, o estudo feito por Buttram<sup>62</sup> notou uma maior tendência a desenvolver graus leves de endometriose em mulheres com uso de CHO por períodos prolongados. Já Mahmood e Templeton<sup>63</sup> em estudo de prevalência, prospectivo, demonstrou que quanto maior o tempo de uso do CHO, menor a chance de se encontrar endometriose.

Um uso dos CHO, especialmente nos Estados Unidos, é em pacientes que já fizeram tratamento com danazol ou agonista de GnRH, para prevenção de recidiva dos focos.

São seguros para uso prolongado, sendo indicado em pacientes já tratadas de endometriose e que, naturalmente, não queiram engravidar, além de diminuir as taxas de recorrência e sintomas menstruais, já que há redução do número de menstruações anuais da paciente.

### b.3. Progestógenos

Ao longo das últimas décadas, muitos tipos de progestagênios, em diferentes doses e em períodos variados, vêm sendo usados na terapêutica da endometriose, uma vez que os implantes endometrióticos apresentam receptores para progesterona.

O quadro abaixo mostra alguns dos progestagênios mais usados no tratamento da endometriose:

**Quadro 2. :** Progestógenos usados no tratamento da endometriose

<b>Derivados da 17-OH-Progesterona</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megestrol</li> <li>• Acetato de medroxiprogesterona</li> <li>• Acetato de ciproterona</li> </ul>
<b>Derivados da 19-Nortestosterona</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estranas Noretisterona Linestrenol</li> <li>• Gonanas Norgestrel Desogestrel Gestodene Norgestimate</li> <li>• Retrosteróides Didrogesterona</li> <li>• Outros Danazol Gestrinona Elcometrina Dienogest</li> </ul>

FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2



O mecanismo de ação desses progestógenos se dá através de um efeito direto no implante endometriótico e supressão da função ovariana.

Diminuindo os receptores estrogênicos, a ação de crescimento tecidual provocada pelo estrogênio, é suprimida, evitando edema e congestão das lesões endometrióticas, bem como sua proliferação. Além disso, o uso de progestagênios leva a um aumento da atividade da 17 $\beta$ -dehidrogenase que também contribui para a redução dos estrogênios circulantes, característica comum a ação dos androgênicos.

No que se refere ao benefício dessas drogas somente no sentido da à fertilidade da paciente, vemos que poucos são os estudos feitos no sentido de avaliar essa terapia. Hull et al.<sup>64</sup> realizaram um estudo comparativo entre conduta expectante, uso de danazol e Acetato de medroxiprogesterona (MPA) 30mg ao dia, obtendo taxas de gravidez, após 30 meses, de 55%, 46% e 71% respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos. Telimaa<sup>65</sup> em estudo semelhante, usando placebo, danazol e MPA em altas doses, 100mg ao dia, encontrou taxas de 46%, 33% e 42% respectivamente.

Todos esses estudos concordam no sentido de que essas drogas não apresentam benefício na melhora da fertilidade da paciente.

Analisando-se algumas das drogas desse grupo, podemos observar :

Acetato de medroxiprogesterona (MPA) – In vitro, estudos mostram que o MPA exerce um significativo efeito antiproliferativo nas preparações com células estromais<sup>66</sup>. Sendo usado em doses de 30, 50 e 100mg ao dia, o MPA parece ser tão efetivo quanto o danazol 600mg por dia.

Telimaa et al.<sup>65</sup> em um estudo com altas doses de MPA, 100mg por dia, observou níveis normais de gonadotrofinas circulantes e baixos níveis de estradiol e progesterona, levando a um efeito direto nos tecidos endometrióticos de decidualização inicial, seguida de atrofia dos implantes ectópicos.

Entretanto, Harrison et al.<sup>1</sup>, em um estudo feito em 2000 e publicado na revista *Fertility and Sterility*, analisou o efeito do MPA no tratamento da endometriose, na dosagem de 50mg por dia, com seguimento posterior de 6 meses. Nesse estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e com grupo controle com placebo, foram selecionadas 100 pacientes inférteis com diagnóstico de

endometriose na laparoscopia, para serem submetidas a um dos dois braços do estudo, ou seja, 50 delas sendo tratadas com MPA 50mg por dia e outras 50 com placebo. Após 3 meses do fim do tratamento, essas pacientes eram submetidas a uma laparoscopia “second-look” para avaliação das lesões. Os resultados encontrados no estudo mostram que tanto a terapia com o MPA quanto com o placebo atingiram, de modo similar, reduções estatisticamente significantes nos estágios e escores de classificação da r-AFS. O MPA parece mais efetivo no sentido de melhorar o estado geral da paciente. Já os efeitos colaterais foram mínimos dois grupos (10% no grupo MPA e 2% no placebo). Ao total foram 6 gravidezes, que aconteceram sem o uso de qualquer outra terapêutica instituída no grupo placebo (3 durante o tratamento) e uma com o grupo que usou MPA (nenhuma durante o tratamento). Dessa forma, esse estudo sugere que o MPA e o placebo parecem igualmente e significativamente efetivos no tratamento da endometriose num período de 3 meses, utilizando a laparoscopia como método comparativo. Além disso, não só o uso do MPA, 50mg por dia, por 3 meses deve ser questionado, bem como a performance do placebo sugere a necessidade de se rever o real benefício de qualquer terapia nessa doença, bem como o conceito de que endometriose é uma patologia de caráter progressivo. Esse estudo veio a confirmar estudos anteriormente citados.

Danazol – Reconhecido como uma droga eficiente no tratamento da endometriose desde 1976, o danazol (isoxazol derivado de 17alfa-etiniltestosterona) tem como mecanismos de ação: interação com receptores esteróideais intra-celulares, enzimas que participam da esteroidogênese, ligação com hormônios esteróideais circulantes e efeito sobre o sistema imune.

O efeito clínico da droga é dose dependente, sendo a dosagem mínima apontada em estudos, por volta de 400mg ao dia, sendo reservadas doses mais altas para casos mais severos da doença. Tem boa efetividade sobre as crises álgicas pélvicas, sendo ainda a forma clínica mais efetiva no tratamento da dismenorréia, com taxas de melhora de até 90% em alguns trabalhos. Sua efetividade é baixa no que tange as aderências, levando assim a menor diminuição da dispareunia, por exemplo. A taxa de recorrência é dependente da dosagem utilizada, sendo que estudos mostram taxas de cerca de 51% de recorrência.

Como as outras drogas pertencentes a essa classe, os efeitos do danazol na fertilidade, não se mostraram significativamente melhores do que nas mulheres não tratadas, reforçando assim seu papel falho na melhoria da fertilidade.

Dentre os efeitos colaterais, por ação hiperandrogênica, temos o ganho de peso (75% a 85% das pacientes tratadas), hipertrofia muscular (35% a 50%), aumento da oleosidade da pele (20% a 38%), acne e hirsutismo. Outros efeitos, observados pelo hipoestrogenismo, incluem a diminuição da libido, do tamanho das mamas, depressão e fogachos. Aumento de proteínas de baixa densidade (LDL), diminuição das de baixa densidade (HDL), aumento de insulina e glucagon, figuram entre os diversos efeitos adversos metabólicos dessa medicação.

O danazol é contra-indicado durante a gravidez, lactação e relativamente em casos de problemas cardiovasculares, renais e hepáticos.

Gestrinona – Esteróide derivado do 19-nortestosterona, embora tenha sido desenvolvido inicialmente como método contraceptivo, sua capacidade de interação com receptores esteroidais permitiu seu uso no tratamento da endometriose.

Seu mecanismo de ação é de androgênio, progestagênio e antiestrogênico, reduzindo a concentração plasmática de SHBG, diminuindo a concentração plasmática de testosterona, aumentando a concentração de testosterona livre, tal qual o danazol <sup>67</sup>.

Administrada na dose de 2,5 a 10mg via oral, semanalmente (uma, duas, três ou quatro vezes), seu efeito clínico é obtido pela supressão da ovulação, que leva a amnorréia ou oligomenorréia. Estudos mostram que a gestrinona é significativamente melhor que o placebo na redução de implantes endometrióticos e que pacientes têm menos efeitos colaterais, mostrando assim a gestrinona como uma droga tão efetiva quanto o danazol, porém mais bem aceita pelas pacientes.

A gestrinona mostra-se bastante efetiva no tratamento da endometriose, quando administrada por mais de 6 meses, com taxa de recorrência dos sintomas após 12 meses do tratamento, em torno de 57% (indicando regressão, mas não desaparecimento dos focos endometrióticos).

Dentre os efeitos colaterais mais comuns da droga temos: seborréia, acne, ganho de peso, hipotrofia mamária, alteração da voz e aumento do colesterol e triglicerídeos (razão que limita o tratamento a 6 meses apenas).

O que se pode observar ao fim é que a terapia com progestágenos tem como principal benefício, a melhora da sintomatologia da endometriose, principalmente as crises álgicas. Como dito anteriormente, não há indícios que relacionem o uso dessas medicações na melhora da infertilidade da paciente.

#### b.4. Ru-486 (Mifepristone).

É uma antiprogesterona esteroidal com propriedades antiglicocorticóide e antiestrogênica. Estudos com pacientes tratadas com 100mg diários do Ru-486, apresentaram melhora importante da dor pélvica e regressão completa dos focos de endometriose em um dos casos. Estudos complementares devem ser feitos para avaliar seu potencial efeito sobre a fertilidade.

Seus principais efeitos colaterais foram anorexia, fadiga, fogachos e náuseas.

#### b.5. Tamoxifeno

É um antiestrogênio não esteroidal com a capacidade de antagonizar os efeitos dos estrogênios.

Os estudos realizados até o momento sugerem que o tamoxifen é capaz de provocar a regressão de focos endometrióticos sem, entretanto, afetar a ovulação. Os efeitos teratogênicos que essa medicação apresentou em animais, limitam seu uso no tratamento de pacientes inférteis com endometriose.

#### b.6. Análogos de GnRH (GnRH-a)

Durante muito tempo a ooforectomia cirúrgica-bilateral era a principal alternativa de tratamento para a endometriose, sendo hoje uma alternativa apenas para pacientes sem pretensões de engravidar. O uso dos análogos de GnRH tem como efeito levar a uma down-regulation dos receptores de GnRH da hipófise, com resultante diminuição das concentrações de gonadotrofinas

e inibição secundária da esteroidogênese ovariana, levando assim a longo prazo ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

A supressão da função ovariana durante a administração de GnRH-a resulta em níveis de estradiol semelhantes aos da mulher em menopausa e níveis anovulatórios de progesterona, além de reduzirem a testosterona circulante de origem ovárica, sem afetar a produção androgênica pelas supra-renais. Não há alteração na secreção de SHBG. A testosterona livre diminui com a administração de GnRH-a, em contraste com outras terapias, como o danazol e a gestrinona, onde os níveis de testosterona sérica se mantêm, porém naquelas em que os de SHBG diminuem, resultando em aumento de testosterona livre <sup>68</sup>.

As formulações do GnRH-a conhecidas são: soluções aquosas, administração intranasal e depósitos.

Dentre os efeitos clínicos atingidos por essas drogas, em geral combinada ao danazol (citada por alguns autores), temos a melhor significativa da dismenorréia (pacientes se tornam amenorréicas durante o tratamento), dor pélvica (ausência de ciclos menstruais) e dispareunia (exige tratamento de 3 a 4 meses por comprometimento de ligamentos uterossacros ou do ovário). Donnez et al. demonstraram que o uso dessa medicação no período pré-cirúrgico por 3 meses, é capaz de diminuir o diâmetro dos endometriomas em até 25%, não se traduzindo em grande vantagem.

Seus efeitos colaterais, relacionados ao hipoestrogenismo induzido, são: fogachos (70% a 95%), secura vaginal (18% a 71%), cefaléia, diminuição da libido, alterações emocionais e fadiga. No referente as lipoproteínas, estudos mostram insignificante aumento da fração LDL e apolipoproteína beta, e redução, igualmente não-significante, da fração HDL.

Kiesel et al. <sup>69</sup> não encontraram alterações significativas nos níveis de hemoglobina, eritrócitos, hematócrito, plaquetas, leucócitos, tempo de protrombina (TAP) creatinina, proteínas, albumina ou enzimas hepáticas, mesmo com uso de análogos por mais de 6 meses.

O principal efeito colateral dessa classe de medicamentos é a perda óssea relacionada supressão ovariana prolongada pela deprivação estrogênica. Embora tal efeito seja reversível, estudos mostram reduções de densidade mineral de 5,6% na coluna lombar e 0,9% no osso cortical femoral. O mecanismo de relação da droga com a perda óssea se dá por influência do hipoestrogenismo na diminuição da secreção da calcitonina, da paratireóide; na redução dos

osteoblastos estimulados pelo estrogênio e na diminuição da conversão de vitamina D em 1,25-dehidroxi vitamina D, resultando em menor absorção intestinal de cálcio. Em todos esses casos, a introdução de uma terapia adicional para diminuir esses efeitos dos análogos de GnRH em pacientes com endometriose, vêm sendo testados. Entre eles temos a adição de progestagênios, esquemas contínuos de estrógeno e progesterona e agentes não esteroidais (calcitonina e bisfosfatados).

A taxa de recorrência nas pacientes em uso dessa medicação variou de acordo com o estágio da doença, sendo de 36,9% nos estágios mais leves (estágios I e II) e 74,4% em estágios avançados.

#### b.7. Sistema Intra Uterino (SIU) de Progesterona

Contém 20ug de levonorgestrel (LNG-20). A poderosa supressão do endométrio nas pacientes em uso desse dispositivo, leva a redução da perda de sangue menstrual e duração de sangramento, sendo portanto, útil no tratamento da endometriose.

O primeiro trabalho realizado na avaliação desse dispositivo em endometriose e infertilidade foi realizado por Petta, em Campinas, que ainda não foi publicado.

Por seu caráter altamente contraceptivo, não é opção de tratamento para pacientes inférteis que desejam engravidar.

#### b.8. Antagonistas de GnRH

Essa classe de medicamentos age em duas vertentes, basicamente: criam um down regulation no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, inibindo as secreções de LH e FSH e fazem um bloqueio competitivo dos receptores de GnRH na membrana celular das células gonadotróficas.

Estudos demonstraram que a dosagem adequada para a supressão satisfatórias dos níveis de esteróides sexuais é de cerca de 5 a 10 vezes maior que a dosagem requerida de agonistas do GnRH, sendo de aproximadamente 2,5mg diários.

Apesar de todos os avanços obtidos na terapêutica clínica, Hughes, em 1997, concluiu que não há quaisquer evidências na atualidade, que comprovem que o tratamento exclusivamente clínico seja capaz de melhorar a fecundidade da mulher com endometriose.

#### b.9. Novos avanços

Recentemente, novas estratégias de abordagem clínica vêm sendo utilizadas no tratamento da endometriose <sup>5</sup>. A primeira é o uso dos Inibidores de Aromatase, enzima responsável pela conversão de androgênios em estrogênios. Essa medicação se baseia no achado de altos níveis de mRNA codificando aromatase nos implantes endometrióticos, o que sugere que não só o estrogênio derivado dos ovários e tecido adiposo leva a formação e crescimento dos implantes, mas também estrogênio produzido pelo próprio implante. Com resultados já comprovados in vivo, na redução dos focos, seu uso deve ser limitado, tendo em vista que a aromatase também é expressa nas células da granulosa, podendo levar a um desequilíbrio da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano <sup>70,71</sup>.

Outro medicamento recentemente utilizado é o Raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, criado para controlar os efeitos do estrogênio em diferentes tecidos do corpo. O raloxifeno é capaz de produzir um efeito “estrogênico” em ossos e lipoproteínas e um efeito “anti-estrogênico” no endométrio. Estudos estão em andamento para comprovar o potencial efeito “anti-estrogênico” dessa medicação, que em 2 estudos em animais, se mostrou eficiente na redução dos implantes.

Os imunomoduladores e drogas antiinflamatórias, podem ser usadas para inibir o crescimento de implantes e controlar os sintomas da doença. Alguns imunomoduladores usados in vivo são a interleucina-12 (IL-12), interferon-alfa-2b (INF-alfa-2b), loxoribine e levamisole. Essa medicação leva a ativação das células Natural Killers (NK), que são aparentemente capazes de limpar o peritônio dos implantes endometriais. Além de ter a característica de não afetar a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, as pesquisas com essa combinação de medicamentos tem mostrado resultados significativos. Em 3 estudos realizados com os imunomoduladores em animais, todos comprovaram uma redução severa nas lesões endometrióticas e no único estudo feito em seres humanos, num grupo de 25 mulheres inférteis e com endometriose graus III e IV, o tratamento com o imunomodulador INF-alfa-2b obteve a cura completa da doença em 4 pacientes. Ainda faltam mais estudos antes que se possa usar os imunomoduladores com total segurança na prática clínica diária.

Por fim, agentes de barreira e fluído usados na prevenção das aderências, são outro tratamento de visão futura. Estas são formadas como uma reação à inflamação pélvica, que por sua vez, pode ser causada por infecções pélvicas, cistos ovarianos hemorrágicos, cistos ovarianos não funcionantes ou cirurgia uterina, ou pélvica, prévias. O efeito das aderências na anatomia é importante, podendo distorcer órgãos reprodutivos, como útero, ovário e tubas, levando a infertilidade. A cirurgia é geralmente necessária para identificação das adesões e retorno eventual da fertilidade, entretanto as barreiras como o Interceed, Gore-tex e agentes fluídos como o Intergel ou solução de Icodextrin, têm se mostrado efetivos na prevenção da formação de aderências. Prova disso, foi o estudo feito por Sekiba, onde após remover aderências pélvicas bilaterais cirurgicamente em suas pacientes, de modo randomizado, as áreas da cirurgia foram cobertas com o Interceed ou ficaram sem cobertura. Laparoscopias de seguimento mostraram dramática diminuição no número e extensão das aderências nas áreas da pelve cobertas com o Interceed. Assim como as demais abordagens clínicas recentes, esses métodos necessitam de mais estudos futuros para que se possa compreender seus efeitos também quanto a fertilidade.

### c) Cirúrgico

Sabe-se que a endometriose é uma condição reprodutiva e as lesões visualizadas na laparoscopia são o único aspecto do processo dessa doença.

Com o que se tem de estudos até os dias atuais, não se pode indicar evidências de que o tratamento cirúrgico consiga curar a infertilidade.

A cirurgia mais importante do ponto de vista da infertilidade é a cirurgia ovariana.

A cirurgia ablativa oferece vantagens sobre a excisão dos cistos ovarianos em termos de menor formação de adesões e melhor preservação da reserva ovariana.

Embora a relação endometriose e infertilidade permaneça um enigma, o tratamento cirúrgico é postulado por muitos estudos como sendo o de primeira escolha. Em estágios avançados da doença, a infertilidade se deve, ao menos em parte, por distúrbios relacionados a tubas-ovários, mas em estágios mais leves, a causa é desconhecida. Como consequência, o tratamento cirúrgico em endometriose, seja em níveis leves ou severos da enfermidade, leva a uma similar taxa de gravidez cumulativa <sup>72,73,74</sup>



Veremos como se processa o manejo cirúrgico em casos mínimos e leves de endometriose inicialmente, e posteriormente como se dá tal prática nos casos moderados a severos.

### **Endometriose mínima e leve relacionada à infertilidade**

O tratamento cirúrgico em pacientes sob essas condições é altamente controverso. Um estudo randomizado, mostrou um modesto efeito benéfico na fertilidade em laparoscopias em pacientes com endometriose mínima e leve. A taxa de fecundidade mensal subiu de 3,2 para 6,1 mas falhou na tentativa de restaurar a fertilidade normal.

A prática corrente quando nos deparamos com pacientes nessas condições é converter a laparoscopia diagnóstica em cirúrgica. Tal prática já mostrou benefícios, e um exemplo disto foi um estudo realizado pela *Canadian Collaborative Group of Endometriosis*, em 1997, que submeteu 341 mulheres com graus mínimos e leves de endometriose à laparoscopia e encontrou uma taxa de fecundidade de 0,024 naquelas mulheres cuja conduta foi expectante (ou seja, viu-se os focos endometrióticos mas não se mexeu neles), contra uma taxa de 0,047 do grupo tratado com ablação cirúrgica das lesões. Entretanto, é fundamental se colocar, que tais resultados já foram contestados em outro estudo, realizado pelo *Grupo Italiano per lo Studio de Endometriosi*, em 1999, de desenho randomizado, submeteu 101 mulheres nas mesmas condições do estudo canadense, as condutas expectantes e cirúrgicas, obtendo uma taxa de fecundidade de 0,019 no primeiro grupo e 0,016 no segundo.

Na atualidade, é questionável se o uso da laparoscopia como rotina é justificável em pacientes sem patologia pélvica óbvia, já que se trata de um procedimento invasivo e relativamente caro. A histerosalpingografia tem sido uma ferramenta importante como investigador de primeira linha em casais inférteis, embora o teste cromopertubário laparoscópico (*laparoscopic chromopertubation test*) seja superior a histerosalpingografia por acessar os resultados da gravidez <sup>75</sup>

Se levarmos em conta a idade da paciente e o tempo que dura essa infertilidade, a endoscopia pélvica é mais valiosa para selecionar pacientes para manejo expectante antes de enviá-las a cirurgia adequada ou às técnicas de reprodução assistida.

## **Endometriose moderada e severa relacionada à infertilidade**

O tratamento cirúrgico em pacientes com endometriose nesses estádios, tem como objetivo principal restaurar a anatomia tubária e ovariana e eliminar implantes endometriais com o objetivo de recuperar a fertilidade.

Muitos são os estudos que comprovam o efeito benéfico do tratamento cirúrgico nessas pacientes.

A endometriose, moderada e severa, envolve primariamente um, ou ambos, os ovários. Sampson<sup>76</sup> foi o primeiro autor a sugerir que os cistos de endometriose ovariana se originavam fora do ovário e que eram causados por adesões ou sangramentos que circundavam os implantes peritoneais. Hughesdon<sup>77</sup> mostrou, em espécies *in situ*, que na imensa maioria dos casos o córtex ovariano pode ser identificado como o fôro do cisto e posteriormente, concluiu que o endometrioma, na maioria dos casos é um pseudocisto. Brosens *et al* através de cistoscopias e biópsias selecionadas, confirmaram tais achados.

Conseqüentemente, a ressecção da parede do endometrioma leva ao risco de se lesar folículos, reduzindo assim a reserva ovariana<sup>78</sup>.

Donnez e Nisolle<sup>79</sup> sugerem que os endometriomas resultam de uma metaplasia mesotelial, mas isso também resultaria numa invaginação do córtex ovariano.

Em ambas as teorias, de implantação ou metaplasia, folículos ovarianos estão presentes na base dos pseudocistos endometrióticos. Isso exposto, vamos discutir algumas técnicas de cirurgia, o enfoque médico-cirúrgico e a prevenção de aderências pós operatórias.

## **Manejo cirúrgico moderno na endometriose**

### **c.1. Técnicas cirúrgicas de reconstrução ovariana em endometriose**

A reconstrução cirúrgica do endometrioma ovariano pode se fazer por diversas técnicas.

Alguns trabalhos colocam o tratamento dos endometriomas seguindo o seguinte esquema: Pacientes com cistos de diâmetro menor que 3 centímetros, faz-se incisão no cisto, drenagem e aspiração do conteúdo, irrigação da cavidade cística, exame detalhado do interior da parede (cistoscopia) para excluir a presença de eventuais vegetações ou papilas sugestivas de

malignidade e cauterização da cápsula do cisto, não sendo necessária a sutura ovariana. Tal conduta visa preservar ao máximo o patrimônio folicular da paciente, porém pode cursar com índice aumentado de recidiva do cisto. Na dúvida ou dificuldade diagnóstica se faz a ressecção do cisto.

Cistos de diâmetro superior a 3 centímetros, a conduta seria: remover toda a cápsula do cisto, cuidando com a rigorosa hemostasia do leito do cisto. Eventualmente pode-se usar o laser de CO<sub>2</sub>, ou cautério monopolar para auxiliar na dissecação. Em casos onde houver dúvida quanto a remoção completa da cápsula deve-se proceder a vaporização ou fulguração do leito do cisto. Em relação às bordas do ovário, pode-se aproxima-las utilizando dois ou três pontos com fios absorvíveis e técnica de sutura intracorporea. Quando há acoplamento quase espontâneo do parênquima ovariano, não é necessária sutura. No fim do procedimento irriga-se a cavidade com Ringer lactato ou solução fisiológica para remoção completa de coágulos ou fragmentos ovarianos. Há autores contrários a cistectomia nesses casos, por julgarem que a perda de tecido ovariano sadio, pode comprometer o futuro reprodutivo da paciente. Assim, sugerem a drenagem e cauterização da parede do cisto, seguidas de três meses de bloqueio hormonal com análogos de GnRH, o que reduz em pelo menos 50% o volume do cisto, e nova laparoscopia para exérese parcial da parede do cisto e vaporização do leito cístico residual. Os índices de recorrência com essa técnica atingem 18%, enquanto a cistectomia tem 10%<sup>38</sup>.

Como a maioria dos endometriomas são caracterizados pela inversão do córtex, vamos inicialmente descrever a técnica de eversão, seguida da técnica de excisão. A técnica de eversão também obteve sucesso em uso da *Transvaginal hydrolaparoscopy* (THL)<sup>72</sup>, o que será visto separadamente:

### **c.1.1. Técnica de eversão via laparoscopia padrão**

Como já colocado anteriormente, a maior parte dos endometriomas em mulheres jovens tem entre seus achados histopatológicos, sinais de inversão do córtex ovariano com pouca fibrose no face cortical. A técnica de eversão difere da técnica de fenestração por sua rota de acesso através do sítio de inversão<sup>80</sup>.

Na eversão, temos 3 passos a serem dados : primeiro, completa retirada das adesões ovarianas, segundo, criar uma larga abertura no sítio de inversão para inspecionar e obter amostras representativas para biópsia e, finalmente, coagulação superficial dos implantes endometrióticos.

De modo mais detalhado temos :

1. A retirada das adesões segue o plano de clivagem ao longo da superfície ovariana para evitar a entrada no peritônio. O endometrioma pode ser densamente aderente à parede pélvica no sítio de inversão, o que pode vir a requerer dissecação cuidadosa nesse momento. Todo o processo de dissecação deve ser muito cuidadoso pois o ureter passa por essa região e pode estar aderido no endometrioma. Nessa fase do procedimento cirúrgico, quase que invariavelmente, o endometrioma rompe liberando secreção “chocolate”, sendo necessário um bom sistema de sucção e irrigação.

2. Após total mobilização do ovário, o sítio de inversão é identificado e o pseudocisto é aberto amplamente, através da secção do anel fibrótico. A biópsia pode ser feita para se excluir malignidade das lesões. Em contraste com o cisto ovariano verdadeiro, o endometrioma ao ser aberto, não apresenta colapso de suas paredes, já que representam o córtex e mantém-se rígido. Conseqüentemente, não se faz necessário a sutura das paredes, o que poderia resultar em inclusão do córtex.

3. Os implantes endometrióticos vascularizados forrando a parede, são destruídos por coagulação bipolar superficial num modo similar com o que se faz com a parte externa do cisto. A coagulação tem de ser superficial já que a mucosa endometrial-like é muito fina e o córtex é distendido com os oócitos localizados dentro de 1-2mm abaixo da superfície.

Finalmente, já que o maior acometimento está do lado de fora do pseudocisto, é importante procurar e identificar a profundidade ou lesões adenomióticas na paredes da pelve na qual o endometrioma estava aderido. Essas lesões, se profundas, podem requerer excisão.

Para ablação, diferentes fontes de força térmica podem ser usadas. As mais caras são o CO<sub>2</sub> ou laser KTP, para ablação da parede do pseudocisto, com uma pequena taxa de recorrência após o uso de laser KTP se comparado ao laser CO<sub>2</sub> (12.5 contra 30%). Ainda se pode usar o probe bipolar de 5mm, que combina as possibilidades de coagulação bipolar, irrigação e aspiração através da abertura central.

### **c.1.2. Abordagem transvaginal**

A abordagem umbilical, feita pela laparoscopia padrão, não apresenta o ângulo ideal para visualizar toda a superfície ovariana e sempre necessita de manipulação suplementar.

Na endometriose ovariana, isso pode resultar na dilaceração das adesões dentro da fossa ovarica, freqüentemente com a ruptura do endometrioma e sangramento. Mais que isso, a alta pressão intra-abdominal que resulta da instalação de CO<sub>2</sub> (pneumoperitônio), pode mascarar adesões presentes na superfície ovariana, na endometriose.

Recentemente, foi introduzido e descrito o THL como uma nova técnica de primeira linha na exploração do casal infértil. Acesso ao saco de Douglas é obtido através de uma simples técnica de punção com agulha, no fórnix posterior, com a paciente na posição clássica de litotomia. Durante o procedimento, é feito um gotejamento contínuo com ringer lactato pré aquecido a 37°C.

Essa técnica oferece vantagens significantes em relação a abordagem transabdominal para cirurgia ovariana em endometriose. O acesso ao ovário é obtido sem manipulação e provê exposição direta da fossa ovarica. O endometrioma é mais freqüentemente aderente nesses sítios a lâmina posterior do ligamento largo, o ligamento uterosacral ou a parede posterior do útero.

Todas essas estruturas são diretamente acessíveis pela rota transvaginal. O uso de uma dilatação aquosa proporciona a delineação clara entre as adesões e a superfície ovariana. Mais que isso, a hidroflutuação mantém a micro-neovascularização e, auxilia na identificação dos implantes e mantém as aderências flutuando.

O estigma da inversão, ou também chamado sítio de perfuração de Sampson é também localizado no lado ântero-lateral do ovário e, na maioria dos casos, é cercado pelas adesões. O acesso dentro do cisto endometriótico nesse sítio é essencial para minimizar o trauma ovariano. A

abertura do pseudocisto é, de fato, feita não por fenestração mas por retirada das aderências e ressecção da fibrose no sítio de inversão.

A fenestração e drenagem do endometrioma se mostraram técnicas pobres e que resultam freqüentemente em recorrência<sup>81</sup>.

Comparando a morbidade após uma laparoscopia padrão com os procedimentos transvaginais, vemos que as taxas são muito pequenas na técnica transvaginal, sendo que as pacientes referem não ter tido sensação de dor após o procedimento e nem de pouca macicez em baixo ventre.

Com o uso da técnica transvaginal, as pacientes retornam para casa no mesmo dia do procedimento, estando com todas as suas atividades normais em 1 ou 2 dias após.

A inspeção sub aquática transvaginal de pequenos endometriomas ou implantes precoces nos ovários com endometriomas in situ, confirmam a origem inversa da maioria dos endometriomas ovarianos. O que inicialmente se parece com uma pequena vesícula marrom ou preta sobre a superfície do ovário, é na verdade, após uma inspeção mais próxima, uma pequena invaginação do córtex ovariano, coberta com pequenas adesões e preenchida com fluido tipicamente endometriótico. Na base dessas invaginações, implantes endometrióticos com suas neoangiogêneses podem ser claramente identificados.

### **c.1.3. O endometrioma grande**

O endometrioma típico não é maior que 12cm. O dito grande endometrioma, com mais de 5cm de diâmetro, é preferencialmente tratado por uma técnica em 2 passos por duas razões. Primeiro, esses grandes cistos são freqüentemente multiloculares e podem conter corpo-luteo comunicante ou não comunicante, além de cistos disfuncionais. No momento da cirurgia é impossível distinguir entre o corpo lúteo hemorrágico e o cisto endometriótico. Segundo, a coagulação da face endometriótica nesses grandes cistos e, em particular, em cistos multiloculares, é difícil, se não impossível.

Assim sendo, os dois primeiros passos são feitos nos procedimentos iniciais da laparoscopia e um terceiro passo é feito 2-3 meses após. Durante esse período a estrutura do cisto regride e o ovário se mostra numa configuração quase normal. Isso evita trauma cirúrgico excessivo ao ovário.

O uso de terapia supressora ovariana antes, ou depois, do procedimento é controversa. O uso dessa terapia supressora em mulheres, entre os dois primeiros passos do procedimento, pode favorecer o não aparecimento de um corpo lúteo no momento da cirurgia, reduzindo o risco de inflamação peritoneal e o risco de formar aderências pós-operatórias. Entretanto, a prevenção primária de adesões pós-operatórias é alcançada ao se evitar qualquer trauma cirúrgico desnecessário ao córtex ovariano normal ou estruturas funcionais, completando-se com uma completa hemostasia.

A técnica de eversão é proposta como sendo a abordagem primária para reconstrução cirúrgica conservadora na mulher jovem. A técnica não é aplicável a velhos, fibróticos ou recorrentes endometriomas, onde a excisão é a regra.

#### **c.1.4. Técnica de excisão.**

Endometriomas que estão aderentes a parede pélvica, precisam inicialmente ser cuidadosamente separados da parede, de modo semelhante ao explicado na técnica de eversão.

Aspiração do conteúdo cor de chocolate também é feita como descrito anteriormente. A cápsula fibrótica é cortada e qualquer sangramento é coagulado. A excisão é feita como em outros cistos intra-ovarianos.

É feito ainda uso de solução de Hartmann morna ou ringer lactato na cavidade peritoneal para prevenir a primeira fase da formação de aderências e fibrina, que ocorre nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

### **c.2. Eficácia das técnicas cirúrgicas**

#### **c.2.1. Laparoscopia versus laparotomia**

A comparação entre ambas as técnicas deixa claro que mais endometriomas podem ser tratados de modo seguro e eficiente pela laparoscopia cirúrgica. A taxa de recorrência e gravidez são, como esperado, comparáveis. Segundo estudo feito por Gordts *et al*, em 2003, a taxa de recorrência depois da excisão microcirúrgica foi de 3% e após a eversão laparoscópica de 6%.

#### **c.2.2. Comparação entre diferentes técnicas**

Uma comparação entre as técnicas de excisão, ablação a laser e drenagem por laparoscopia, mostrou uma significativa maior taxa de aderências após o processo de excisão, do que após o uso de outras técnicas, sendo que a extensão e o tipo de adesões após a cirurgia não foram levados em conta.

A taxa de recorrência dos endometriomas foi maior nas outras técnicas do que após a excisão. A recorrência devido a uma cirurgia incompleta parece ocorrer pela não retirada completa das aderências e pequenos cistos endometrióticos no hilo ovariano ou lesões adenomióticas na parede pélvica aderente, são deixados intactos. Pelas mesmas razões, a técnica de fenestração da parte mais acessível deve ser evitada.

Recentemente, Baretta *et al*, apresentaram o primeiro estudo randomizado de duas técnicas laparoscópicas para o tratamento dos endometriomas ovarianos. Eles sugerem que a cistectomia seja superior à drenagem-coagulação em termos de alívio da dor, taxa de gravidez e, embora não significativa recorrência. Hemmings *et al*, encontrou que a fenestração laparoscópica e coagulação resultam em mais rápida concepção do que a cistectomia por laparotomia.

É importante notar que as lesões do lado de fora do endometrioma podem ser mais importantes para os resultados futuros do que a estrutura do cisto. De fato, o tipo e a extensão das adesões pré-operatórias determinam amplamente o risco de doença adesiva ovariana e, conseqüentemente, a recorrência na formação de cistos, dor pélvica e infertilidade. Mais que isso, as lesões endometrióticas fora do ovário, mais do que o cisto endometriótico, podem estar relacionados com dor pélvica.

Estudos recentes têm levantado a hipóteses de que a cistectomia em pacientes jovens com endometrioma, leva a uma diminuição da reserva ovariana e ao risco de menopausa prematura.

El-Shawi comparou o efeito da cistectomia contra a fenestração-coagulação num estudo prospectivo, randomizado e controlado. Um total de 80 pacientes com endometriomas bilaterais de tamanhos quase iguais, foram submetidos, de modo randomizado, a cistectomia com stripping de um lado e drenagem-coagulação do outro. Ambos os procedimentos foram feitos com laser CO2. A taxa de recorrência após 12 meses foi semelhante nos dois grupos (13.8 e 15% respectivamente). Na ultrassonografia, o lado cistectomizado mostrou uma diminuição significativa do volume ovariano e numa segunda laparoscopia, o lado cistectomizado tinha a presença significativa de mais adesões tubo-ovarianas. Durante estimulação com Citrato de



Clomifeno, o lado cistectomizado também mostrou menos dominância e menos folículos maduros e durante a fertilização in vitro a dominância, resposta e número de oócitos recuperados foram menores do que se comparado com o lado onde foi feita drenagem-coagulação.

### **c.2.3. Resultados de gravidez**

O grande paradoxo da endometriose é que o tratamento cirúrgico se mostra mais efetivo nos casos mais severos da doença do que nos mais leves.

Dois estudos mostraram uma mais alta taxa de gravidez após cistectomia do que após ablação cirúrgica (60 e 66% contra 50 e 23.5%, respectivamente), mas as taxas de recorrência são extremamente similares e são da ordem de 10-12%. A cistectomia, por ser um procedimento mais agressivo, requer um especialista no comando da laparoscopia, o que influencia nos resultados em termos de formação de adesões e perda de reserva ovariana.

Estudos futuros são necessários para se avaliar os resultados de gravidez e riscos de formação de adesão após o procedimento transvaginal para reconstrução cirúrgica tubo-ovariana.

### **c.3. Riscos e complicações da reconstrução cirúrgica ovariana, para endometriose**

Temos como complicações mais freqüentes nesse tipo de cirurgia :

Sangramento profuso de vasos hilares ovarianos

Coagulação excessiva, levando a atrofia ovariana

Trauma nos dois ureteres quando da dissecação

Adesões recorrentes, que podem causar infertilidade tubo-ovariana, doença adesiva ovariana com dor crônica pélvica e formação recorrente de cistos e, em cirurgias radicais, síndrome do ovário remanescente.

A formação de adesões pós-operatórias é o maior risco após a cirurgia laparoscópica na endometriose. Embora vários estudos tenham demonstrado uma taxa reduzida de formação de adesões após cirurgia laparoscópica, se comparada à laparotomia, nenhum estudo prospectivo e randomizado foi realizado. O pneumoperitônio por CO<sub>2</sub> resulta em acidificação das células peritoneais e aumenta o risco de formação de aderências.

No caso da técnica transvaginal, os cuidados devem se dar no sentido de se evitar a perfuração retal, fazendo-se necessário um estudo metuculoso da anatomia da paciente.

A cirurgia laparoscópica não está isenta de riscos e na cirurgia de endometriose, o risco maior é a lesão do intestino. Brosens e Gordon, em estudo recente, mostraram que a incidência de lesões de intestino na laparoscopia foi de 0,17% em 23.540 procedimentos. Reparo cirúrgico foi realizado em 78% das lesões e o perigo maior se dá com diagnósticos tardios dessas lesões (16%), resultando em mortalidade de 29%.

Um estudo retrospectivo e multinacional mostrou os risco de lesão intestinal no THL, em 2.126 procedimentos, observou-se 0,7% de incidência de lesão, com significante queda na prevalência após 50 procedimentos (de 1,3 para 0,3%). Com exceção de um caso, todas as lesões foram tratadas com conduta expectante e administração de antibióticos por 6 dias. Nenhum caso de diagnóstico tardio foi encontrado.

O que se pode observar de importante sobre o tratamento cirúrgico é que: Em pacientes com endometriose I e II, a ablação dos implantes tem pequeno, porém significante melhora na taxa de gravidez; Segundo a ASRM, em trabalho realizado em 2004, pacientes com endometriose III ou IV, que possuam outro fator de infertilidade, o tratamento cirúrgico conservativo melhora a fecundidade.

#### d) Combinado

Os tratamentos clínico e cirúrgico têm sido usados ao longo dos anos, com relativo sucesso no tratamento da endometriose, em seus diversos estágios e condições.

Do mesmo modo que drogas como danazol, agonistas de GnRH e androgênios têm mostrado sucesso dentro da terapia clínica, procedimentos cirúrgicos como a coagulação, vaporização e excisão de focos endometrióticos, também obtiveram sucesso ao longo dos anos.

Entretanto, muitos são os trabalhos que apontam para uma alta taxa de recorrência da doença em pacientes tratadas com um dos dois métodos isoladamente, algo em torno de 30% a 40% após 5 anos de tratamento.

Desse modo, alguns aspectos merecem ser abordados no sentido de justificar uma associação de ambas as terapias no tratamento da endometriose:

#### **d.1. Presença de focos microscópicos de Endometriose**

Estudo de Murphy et al. sobre resultados histológicos de biópsias em peritônio normal de mulheres com outros focos visíveis de endometriose, apontou para a existência de focos microscópicos da doença em cerca de 25% desses casos.

#### **d.2. Presença de variância do suprimento vascular entre lesões endometrióticas**

Por não ser capaz de se determinar com exatidão a vascularização envolvida no processo inflamatório em endometriomas e placas fibróticas causadas pela endometriose, o tratamento clínico restrito pode se mostrar insuficiente, pela dificuldade dos medicamentos de agirem diretamente no foco da doença.

#### **d.3. Natureza multifocal da endometriose**

Por ser de natureza multifocal, algumas mulheres podem apresentar mais do que apenas um foco endometriótico visível, o que faz do processo de remoção cirúrgica, um método não garantido de eliminação de todos os focos.

#### **d.4. Recrudescência do processo**

Por tratarmos sempre a consequência e não a causa da endometriose (que permanece desconhecida), ao fim do processo de tratamento, seja ele qual for, a atividade estrogênica ao se reinstituir, pode levar ao aparecimento de novos focos.

A ASRM, em 2004, publicou estudos em que afirma que o tratamento combinado não oferece vantagens do ponto de vista da fertilidade da paciente com endometriose. Donnez, em 2002, sugere vantagens para as pacientes inférteis com endometriose grau III ou IV.

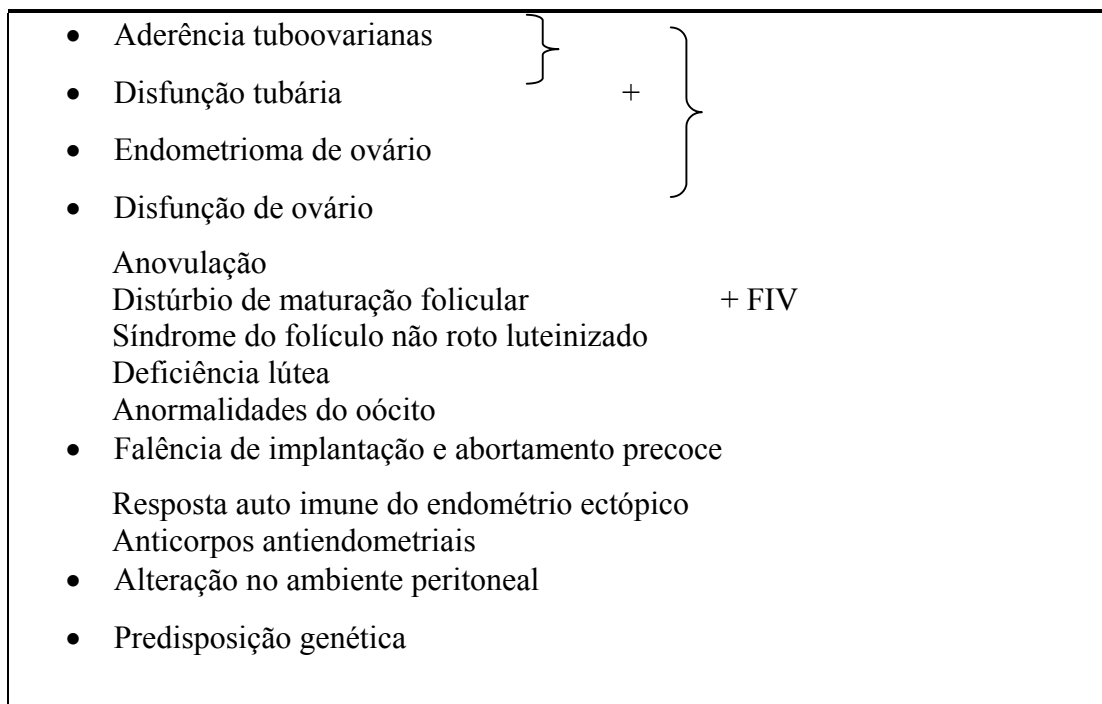
Especialmente no caso de endometriomas em que ficou pedaço da cápsula após o procedimento cirúrgico, o uso de análogo de GnRH por 3 meses contribui no sentido de diminuir o espessamento das paredes do cisto.

O tratamento deve ter sempre por objetivo dar à mulher a chance de engravidar sem ter que recorrer a técnicas de reprodução assistida.

#### e) Técnicas de Reprodução Assistida

Dentre as diversas técnicas de reprodução assistida, a fertilização in vitro (FIV), é considerado o método de escolha para pacientes com endometriose e infertilidade. Isso se deve à capacidade que a FIV possui de suplantir uma série de mecanismos pelos quais a endometriose leva à infertilidade, conforme quadro abaixo:

**Quadro 3:** Possíveis fatores relacionados a infertilidade associada a endometriose e os efeitos benéficos possíveis da FIV sobre a fertilidade <sup>4</sup>



FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

A grande questão que se levanta sobre a FIV é se ela deveria partir como primeira escolha no tratamento de infertilidade associada com endometriose ou se o seguimento das vias clínicas, cirúrgicas e estimulação ovariana, seriam a primeira escolha.

Desse modo, a literatura sugere que a FIV seja mais indicada nos seguintes casos: pacientes com mau resultado cirúrgico prévio, idade mais avançada, infertilidade prolongada e fator masculino associado.

Há serviços que fazem a FIV antes mesmo de tentar a Inseminação Intra-Uterina (IUI) após superovulação. Em pacientes com endometriose, a utilização da IUI versus o não tratamento, a taxa de gravidez obtida por este método mostra sucesso relativo (11% contra 2%), sendo que pacientes com outras causas de infertilidade têm melhor aproveitamento da IUI do que as pacientes com endometriose.

O aspecto mais importante na análise da FIV é determinar se a endometriose é capaz de interferir nos resultados obtidos por essa técnica. A questão é controversa e a falta de estudos com desenho adequado, deixam ainda mais obscura essa relação.

Um trabalho não randomizado e retrospectivo, realizado no Japão, em 1997, por exemplo, avaliou 118 mulheres inférteis com diagnóstico de endometriose estabelecido pós laparoscopia. Delas, 60 mulheres foram tratadas com IVF e outras 58 com conduta expectante. As taxas cumulativas de concepção após 36 meses da laparoscopia foram de 62% no grupo com IVF e 43% no grupo controle. Para pacientes com mais de 32 anos, as taxas de concepção foram significativamente maiores no grupo com IVF (59% versus 29%). Outro aspecto interessante foi a observação de uma diferença relativamente grande, mas não significativa, nas taxas de concepção entre os dois grupos, observada em pacientes com endometriose graus III e IV (52% versus 27%). Desse modo, o estudo sugeriu que a IVF tem mais benefícios para pacientes com mais de 32 anos e com estágios mais graves da doença <sup>82</sup>.

O que sabe-se é que a FIV oferece algumas vantagens no sentido de que elimina eventuais obstáculos impostos pela endometriose. O óócito, por exemplo, na FIV não entra em contato com o líquido peritoneal, ou seja, o óócito não entra em contato com as citocinas citotóxicas produzidas pelos macrófagos ativados, o que não traria prejuízos a ovulação, mas apenas a fertilização. Isso é muito importante de se analisar pois permite formular a tese de que a presença do líquido peritoneal com componentes tóxicos, podem afetar o folículo, o óócito e

conseqüentemente danificá-lo antes mesmo da ovulação, explicando assim as baixas taxas de fertilização nessas pacientes. Conforme já exposto anteriormente, os estudos com doação de oócitos em receptoras com e sem endometriose, mostram que pacientes com endometriose, que recebem oócitos de ovários não endometrióticos, apresentam taxas de implantação similares aquelas receptoras que não tem a doença.

Na análise pura e simples da FIV, fica claro que há uma variabilidade muito grande nas taxas de sucesso de acordo com o protocolo de cada serviço. As taxas podem variar de 8% a 23% nos grupos controle e de 2,8% a 22% nos grupos com endometriose.

A falta de estudos deixa muito difícil a avaliação do fator imunológico e do uso de tratamento clínico anterior à FIV, pois sem trabalhos prospectivos e controlados, os dados até o momento disponíveis, se mostram conflitantes e não totalmente confiáveis.

Entende-se entretanto, que não se pode afastar um eventual efeito deletério da endometriose nos resultados da FIV

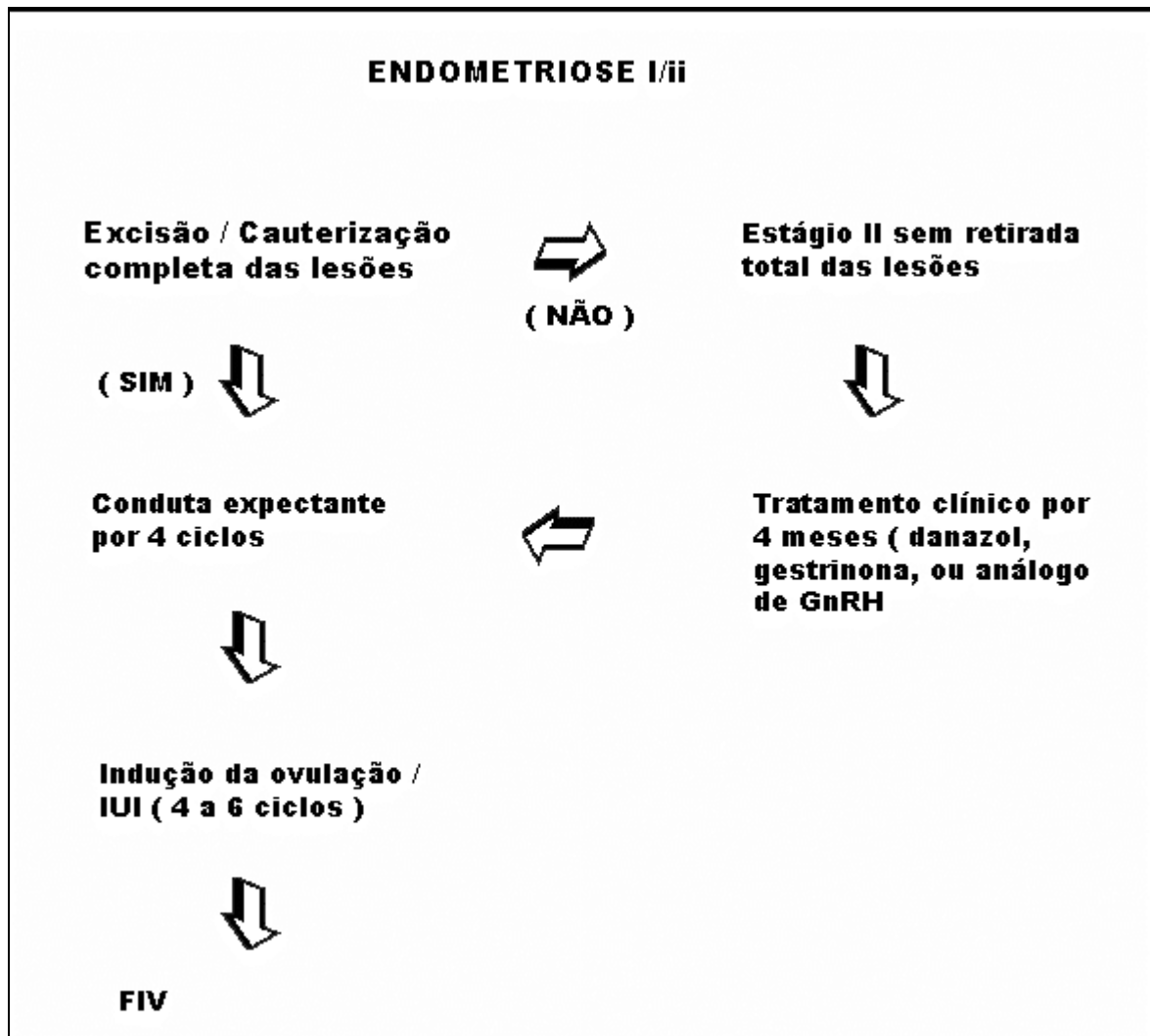
De maneira resumida, seguem os esquemas de tratamento adotados por dois serviços, no tratamento da infertilidade associada a endometriose.

Segundo o Hospital de Clínicas de São Paulo, temos como propedêutica no tratamento dessas patologias:

**Quadro 4:** Tratamento de pacientes com endometriose graus I ou II, conforme protocolo do HC-FMUSP<sup>4</sup>.

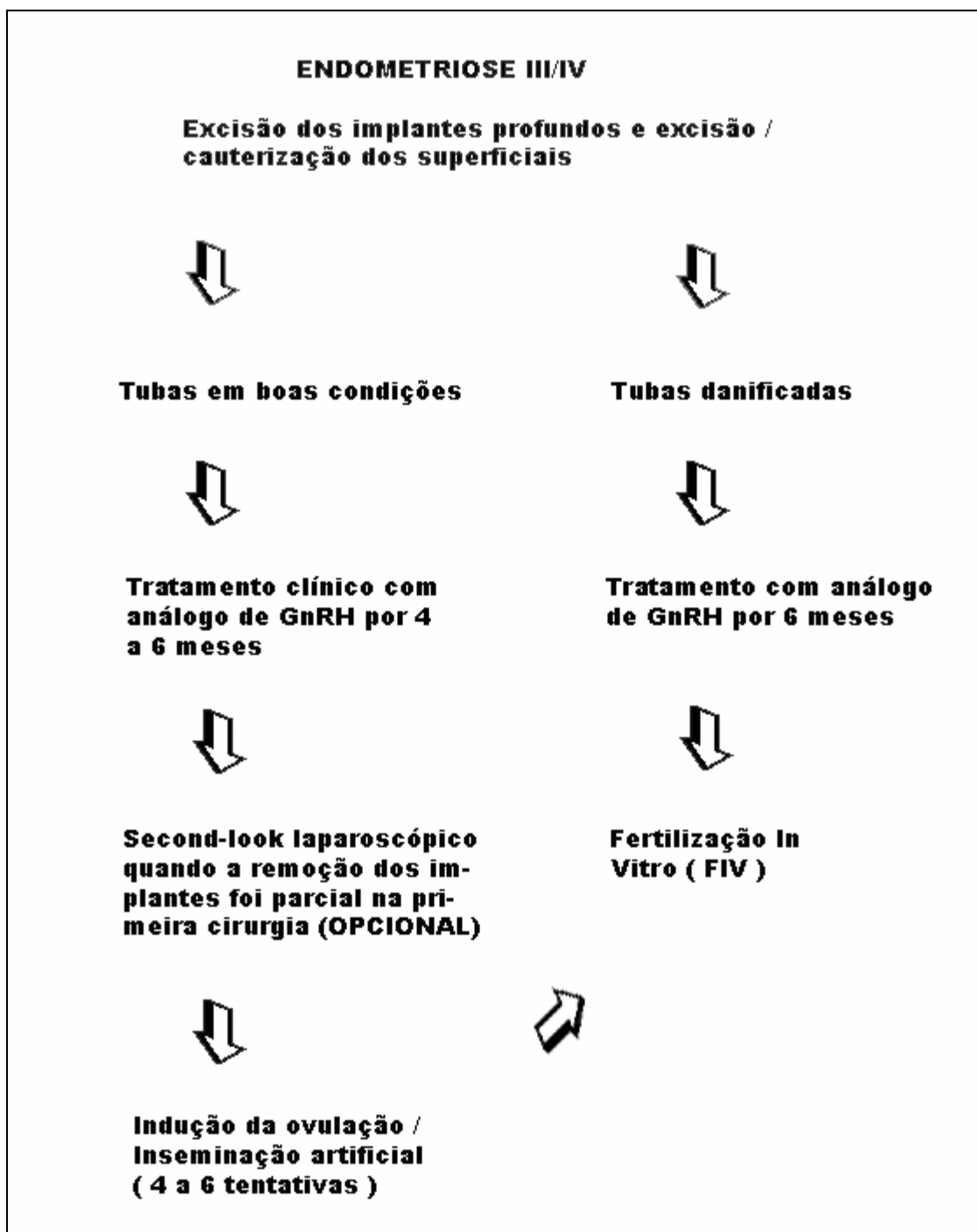






FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

**Quadro 5:** Tratamento de pacientes com endometriose graus III ou IV, conforme protocolo do HC-FMUSP .



FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

Observações : Na presença de endometriomas, deve ser feita fenestração ou exérese da cápsula do endometrioma, sempre objetivando lesar o mínimo possível o parênquima ovariano

sadio. No caso de cauterização usar bipolar ou laser, visando apenas os focos visíveis. Em pacientes com mais de 35 anos ou na intenção da paciente, mesmo com tubas normais, a FIV pode ser indicada como primeira opção após três meses de tratamento com análogo de GnRH.

Outro serviço cujo a propedêutica de tratamento merece destaque é a da *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) da Inglaterra, que em 2000 escreveu o seu guideline a respeito do manejo da endometriose. No que se refere ao manejo da infertilidade relacionada a endometriose a RCOG preconiza:

1. Tratamento clínico : Não há papel importante do tratamento clínico com drogas hormonais no tratamento da infertilidade associada a endometriose. O valor da supressão ovariana com danazol, MPA ou gestrinona versus placebo ou não tratamento foi taxada em revisões na Cochrane, apontando taxas de gravidez comuns de 0,83. O valor do tratamento com gestrinona, agonista de GnRH ou de Contraceptivo Oral Combinado versus danazol tem similares taxas também. Claramente, não há evidências que suportem o uso de agentes de supressão ovariana no tratamento da infertilidade associada a endometriose. Segundo os autores da RCOG, mais dano pode ser causado com essas terapias, do que benefício, devido aos efeitos colaterais e perda de oportunidades de conceber.

2. Tratamento cirúrgico: É preconizado que a ablação de focos de endometriose mínima ou leve, pode melhorar as taxas de gravidez (grau de evidência “A”). Uma meta-análise de trabalhos não randomizados e com grupo controle, sugere que o tratamento cirúrgico da infertilidade associada a endometriose resulta em taxas de gravidez mais altas do que com tratamento clínico ou conduta expectante exclusiva.

Dois estudos randomizados e com grupo controle, anteriormente mencionados foram analisados pela RCOG, na comparação das técnicas de diagnóstico isoladamente laparoscópico com a ablação cirúrgica de endometriose mínima e leve. Marcoux et al. mostraram que 50 das 172 mulheres no grupo tratado, conseguiram engravidar e tiveram gravidezes que continuaram além de 20 semanas, comparadas com 29 de 169 mulheres do grupo não tratado (probabilidade cumulativa de 30,7% e 17,7% respectivamente). Entretanto, num estudo menor, feito por

Parazzini <sup>27</sup> viu-se que 10 de 51 mulheres (19,6%) no grupo tratado, em oposição a 10 de 45 mulheres (22%) no grupo controle, ficaram grávidas dentro de um ano após a laparoscopia, não sugerindo diferença. A RCOG entende que embora o estudo de Marcoux et al seja maior, nenhum dos estudos foi cego e portanto permanecem incertos.

Uma revisão sistemática é apontada pela RCOG, comparando a inseminação intra uterina (IUI), hiperestimulação ovariana e ausência de tratamento, não revelou nenhuma melhoria significativa nos resultados. Entretanto, dois grandes estudos randomizados e com grupo controle, fazendo uso de estimulação ovariana com IUI em mulheres inférteis com endometriose mínima e leve, mostraram significativas taxas de gravidez. A evidência desses estudos sugere que a hiperestimulação ovariana, usando gonadotrofinas, com o IUI é melhor do que a conduta expectante ou IUI sozinho, nessas mulheres.

Uma meta-análise de todos os estudos publicados analisando os resultados da IVF em mulheres com endometriose (1.070 ciclos) comparados com aquelas com infertilidade tubária (2.619 ciclos) mostraram que as taxas de gravidez por ciclo foram significativamente menores no grupo das mulheres com endometriose (26% contra 36%,  $p < 0,005$ ). Entretanto, análises de grandes bancos de dados indicam que não há diferenças nos resultados <sup>83</sup>.

### **3 OBJETIVO**

Esse estudo, através de uma ampla revisão bibliográfica, tem por intenção iniciar uma discussão sobre as mais novas descobertas e teorias no campo de associação da endometriose com a infertilidade, bem como analisar as metodologias de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais aceitas pela comunidade científica atualmente no manejo da mulher portadora de endometriose e infertilidade.

## **4 MÉTODO**

Grupo de 05 pacientes atendidas na Clínica Santa Helena, com diagnóstico de Endometriose associada com Infertilidade. As pacientes foram selecionadas com o intuito de servir de ilustração para a revisão da literatura, de acordo com as particularidades de seus casos. As pacientes convidadas a participar do estudo, foram informadas sobre o conteúdo da pesquisa, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o protocolo número,

As pacientes foram entrevistadas e seus prontuários revisados no período de Novembro de 2004 a Fevereiro de 2005.

## **5      RELATO DE CASOS**

### 5.1.1 Caso 1 – 28/08/1997

M.B.B.L, 35 anos, feminina, branca, natural e procedente de Florianópolis, funcionária pública, casada, nenhuma internação anterior. A paciente encontra-se casada há 7 anos, fazendo uso de Microdiol® nesse mesmo período, vem tentando engravidar há 1 ano e meio, sem sucesso. Procurou outros dois serviços, onde esteve por um período de 2 anos sob tratamento hormonal (não sabia qual), sem conseguir engravidar. Chegou ao nosso serviço em 1997, com a mesma dificuldade de conseguir uma gestação, sem outros sintomas.

No interrogatório sintomatológico dos diversos aparelhos e sistemas, nenhum outro sintoma foi referido.

No histórico de antecedentes patológicos a paciente refere doenças típicas da infância, história de microadenoma, apresentando tomografia e ressonância magnética compatíveis com microadenoma a esquerda, com 4mm, nega outras comorbidades.

De antecedentes familiares, o pai da paciente possui cardiopatia e diabetes mellitus e a mãe tem história de endometriose, após 4 cesarianas, e Hipertensão arterial sistêmica (HAS). Ela nega outras patologias na família.

Quanto ao interrogatório ginecológico e obstétrico, nos foi referido quanto aos antecedentes menstruais: menarca aos 11 anos, intervalo médio de 28 dias entre cada ciclo, que durava uma semana, com fluxo prolongado, com poucas cólicas e com episódios de sangramento em “borra de café” no início e no fim da menstruação. Data da última menstruação (DUM) em 28/07/1997. Nega síndrome de tensão pré-menstrual. Os antecedentes sexuais foram de início da atividade sexual (IAS) aos 18 anos, com frequência diária, sem dispareunia, sinusorragia, com libido e orgasmos presentes e uso de anticoncepcional oral (ACO) por 7 anos.

Nega tabagismo, etilista social, alimentação diversificada, sem excessos. Mora em casa de material, com esgoto e água tratada, sem animais domésticos.

N.L.L., 33 anos, marido da paciente, nega história prévia de trauma ou cirurgias.

Ao exame físico geral apresentava-se com bom estado geral (BEG), corada, hidratada, eupneica, anictérica e acianótica. Sinais vitais estáveis, com ausculta cardíaca e pulmonar normais. Ao exame de mamas encontramos simetria, posição normal, ausência de abaulamentos,

retrações ou cicatrizes na inspeção estática e dinâmica. Presença de nódulo móvel em quadrante superior esquerdo (QSE) com galactorréia (secreção azulada) a direita. A inspeção da vulva é normal, sem deformidades; ao toque vaginal percebemos paredes vaginais normais, colo sem alterações, grosso, fechado e posterior e a palpação bimanual, útero desviado para a direita com superfície aparentemente irregular, anexos e paramétrios normais. No exame especular normal, sem lesões visíveis em vagina ou colo e sem secreções.

Ao vir na consulta, paciente trouxe uma série de exames realizados no período em que esteve em tratamento em outro serviço. Nos apresentou vários exames de Prolactina (PRL) com valores máximos de 35 e Progesterona (PG) com valores de 8 a 11 ng/dl, sendo que os exames mais atuais naquela ocasião, apontavam valores máximos de 13,65 para o PRL e 24 a 30 mg/ml para PG e uma histerosalpingografia (1995), que apresentou laudo inconclusivo quanto a permeabilidade e normalidade do fator peritoneal. Trouxe ainda 3 espermogramas com valores de: volume (1,8 – 1,4 – 0,8); número (75 a 51 milhões/ml); formas (31, 34 e 30%); tipo A (15, 25, 20), B (20, 20, 10), total (35, 45, 30); Teste pós-coital (TPC) com filância (22); cristal (+++); 2-3 espermatozoides/cpo; A (15), B (15).

Com base nos dados fornecidos, solicitamos uma ultrassonografia transvaginal (USG TV) em 03/09/1997, cujo laudo apresentou ovário direito com nítido recrutamento folicular. Na HSG de setembro de 1997, trompa direita exclusiva pois há retenção em bolsa e trompa esquerda enovelada com passagem de conteúdo para cavidade. Fator peritoneal.

Tendo obtido tais dados via exames de imagem, percebemos a necessidade de uma laparoscopia para elucidar as alterações encontradas nos exames de USG TV e HSG. Assim sendo, em 09/10/1997, a laparoscopia indicou presença de endometriose, com ovários direito e trompa direita aderidos, ovário esquerdo com um foco da doença e trompas livres. Foi feita então a cauterização das lesões encontradas. Foi prescrito um análogo de GnRH (Zoladex® 3,6mg), cujas doses foram repetidas mais 3 vezes, sendo a última dose 6 meses após a laparoscopia.

Foi solicitado ainda citologia oncótica, normal, E2 de 39,5 e PRL de 11,30 nesse período.

Em 01/07/1998, a paciente referiu mudança no padrão menstrual, que agora era de 4 dias com uso de 3 absorventes por dia, coloração diferente e sem coágulos. Esse padrão é, segundo a paciente, mais parecido com o padrão menstrual que apresentava antes do uso da pílula. O planejamento então foi de fazermos uma investigação do fator masculino e pesquisa de Ca-125



na paciente, sendo que se o valor estivesse aumentado, partiríamos para uma nova laparoscopia e se estivesse estável, iniciariamos a indução da ovulação. Solicitado TPC.

Em 03/08/1998, recebemos o CA-125 de 17,04 (de 10/07) e Teste pós-coital (TPC) com filância 26, típica +++, espermatozóides-muco 3-5, motilidade zero. Em 20/08/1998, espermograma pós-tratamento com fator infeccioso e 78 milhões, sendo 28%, N 10% A 10%. Planejamos realizar 3 inseminações intra uterinas (IUI) e depois varicocele. Prescrito clomifeno 100mg.

Feita a primeira IUI, paciente retornou em 30/10/1998 com  $\beta$ -HCG de farmácia, com resultado negativo e menstruação escassa no período. Resolvemos aguardar ciclo seguinte.

Na consulta seguinte, em 16/11/1998, apresentou TPC com filância negativa, pH de 8,7 e cristais (+++). Lago seminal com 80-90 espermatozóides/cpo, motilidade zero. Muco com espermatozóides em toda a amostra, com 2 espermatozóides vibrantes e direcionais e 2 imóveis. O planejamento diante de tal quadro foi a inseminação.

Prescrevemos FSH purificado (Metrolin® 75mg) do 4º em diante, 2 ampolas; Citrato de Clomifeno (Serofene® 100mg) a partir do 3º e USG no 4º dia após Metrolin®.

Paciente chega a consulta seguinte em 20/04/1999, menstruando em 15/02/1999. Fez uso de 10 ampolas de Metrolin 75mg. No 9º dia, endométrio de 4,1, com folículo em ovário direito (20,5 – 17 – 15). Ovário esquerdo com 13mm. Aplicou 10.000 UI HCG profasi 5.000, 2 ampolas, neste dia. No 10º dia, endométrio com 7,1 e folículo com 22,5 – 20 – 18,5. Muco discreto. Inseminou 26 de espermatozóides, motilidade A e B, amostra consistente. Utrogestan vaginal (progesterona natural micronizada), 2 comprimidos 2 vezes ao dia. Profan 1000 (3 ampolas em dias alternados). Mantivemos o esquema: Metrolin 4º e Clomifeno 5º. Realizar USG em 27/04/1999.

Na consulta de 14/05/1999, prescrevemos FSH recombinante (Gonal F 75®), mantendo Profan e Utrogestan. Sendo que 2 meses depois a paciente retornou a consulta, sendo feito exame físico completo (normal). USG normal.

Paciente conseguiu engravidar espontaneamente em 2000, tendo a FIV não obtido resultado. Seguida posteriormente com cuidados obstétricos normais.

### **5.1.2 Caso 2 – 13/07/1999**

S.M.F., 33 anos, feminina, branca, natural e procedente de Florianópolis, comerciante, casada, nenhuma internação anterior. Paciente encontra-se casada há 13 anos, e vem tentando engravidar nos últimos 8 anos. Fez uso de ACO somente no período de um ano, tendo como método contraceptivo desde então a “tabelinha”.

Procurou outros dois serviços, antes de chegar até nós, sendo tratada com medicação para indução da ovulação por cerca de 8 anos, usando Serofene® por 2 anos e chegando ao nosso serviço em uso de gonadotrofina, sem conseguir engravidar.

No interrogatório sintomatológico dos diversos aparelhos e sistemas, nenhum outro sintoma foi referido.

Nega qualquer antecedente patológico pessoal, tendo apenas o pai com HAS de antecedente familiar.

Nos antecedentes menstruais, apresentou menarca aos 11 anos, com intervalos médios de 28 dias, durando 3 dias, com quantidade média e cólicas de forte intensidade. Apresenta ainda mastalgia, cefaléia, irritabilidade, edema e dor pélvica no período pré-menstrual.

Tem como histórico de atividade sexual, o IAS com 19 anos, com prática diária, apresentando dispareunia, sem sinusorragia, libido e orgasmos presentes e não fazendo uso de métodos anticoncepcionais.

Nega tabagismo, etilista social, alimentação diversificada, sem excessos. Mora em casa de material, com esgoto e água tratada, sem animais domésticos.

Ao exame físico geral apresentava-se com bom estado geral (BEG), corada, hidratada, eupneica, anictérica e acianótica. Sinais vitais estáveis, com ausculta cardíaca e pulmonar normais. Exame de mamas com simetria, posição normal, ausência de abaulamentos, retrações ou cicatrizes na inspeção estática e dinâmica. Sem nódulos palpáveis e sem galactorréia a ordenha da aréola. A inspeção da vulva é normal, sem deformidades; ao toque vaginal percebemos paredes vaginais normais, colo sem alterações, grosso, fechado e posterior e a palpação bimanual, útero em retroversoflexão, anexos e paramétrios normais. No exame especular normal, sem lesões visíveis em vagina ou colo e sem secreções.

Ao vir para a primeira consulta, trouxe espermograma do marido, que apresentava-se normal e HSG com falha de enchimento ístmico-corporal, levando a suspeita de miomatose e tubas normais.

Com base nesse quadro, iniciamos a investigação da causa da provável infertilidade solicitando uma USG, histeroscopia e laparoscopia e espermograma.

Recebemos posteriormente o USG normal, espermograma com volume de 4ml, pH de 7,9, concentração total de espermatozóides (CTE): 26.000.000, CTE (Móveis+Imóveis): 90.000.000, motilidade normal em 29%, morfologia 19%, índice de motilidade dos espermatozóides (IME): 71 (normal > 160) e concentração total de espermatozóides funcionais (CTEF) de 2.500.000, o que levou a suspeita de varicocele leve, encaminhada a investigação. Capacitação em 09/07/2001, com volume de 2ml e 12.000.000/ml, 66% - 3, 22% - 2, 5% - 1 e 7% - 0, em 24 horas, tivemos 22% - 3.

Paciente evoluiu com crises de dor pélvica, que se repetiam, sendo levada em 18/03/2002 a uma Histeroscopia com focos hiperemiados, sem endometrite, e uma laparoscopia, com tuba esquerda aderida a fossa junto com endometriomas em ovário esquerdo. Lise de aderências do sigmóide e fossa ovárica esquerda. Múltiplos focos de endometriose em FSP e ligamentos largos. Anatomo patológico da Histeroscopia apontou para endométrio proliferativo e o anatomo patológico da laparoscopia para um CL hemorrágico.

Fez uso de Zoladex® por 2 meses, tendo menstruado.

Em 09/09/2002, detectada oligoastenozoospermia.

Seguida com Ca-125 (do 14º dia do ciclo), cujo resultado foi de 31,8 e espermograma pós varicocele, que apresentou volume de 5ml, CTE: 23.000.000, motilidade de 27%, morfologia de 19%, IME: 67 e CTEF de 2.200.000.

Feito TPC em 16/02, com aspecto translúcido, filância de 11cm, 35-40 espermatozóides móveis e 80% A.

Feito todo esse acompanhamento, temos como única possibilidade para a infertilidade da paciente, a endometriose. Sendo então discutido com o casal, as diversas possibilidades de abordagem da doença no passo seguinte. O casal optou pela videolaparoscopia. Esta foi realizada em 29/03/2004, apresentando endometriose de FSP e ligamentos largos, que foram cauterizadas.

Presença de aderência de ovário esquerdo a fossa ovárica. Livre de aderências do sigmóide e cecum. Cauterização de foco endometriótico na tuba esquerda.

Paciente preparada para IVF, tendo conseguido engravidar no fim de 2004. Encontra-se atualmente no segundo trimestre de gestação.

### **5.1.3 Caso 3 – 30/04/1999**

S.R.S., 29 anos, feminina, branca, natural e procedente de Florianópolis, secretária, casada, nenhuma internação anterior.

Paciente é casada há 10 anos, parou com uso de ACO um ano após, sem conseguir engravidar desde então. Tem um histórico vasto de tratamentos prévios para infertilidade. Realizou tratamento medicamentoso com Neo-Decaptyl por um período de 6 meses, realizou 3 laparoscopias por suspeita de cistos ovarianos, fez inseminação com espermatozoides “in natura” e usou gonadotrofinas (obtendo resposta com 1 folículo). Veio ao nosso serviço pela dificuldade de engravidar, por apresentar dor pélvica intensa e com um pré-diagnóstico de hiperprolactinemia e endometriose avançada.

No interrogatório sintomatológico dos diversos aparelhos e sistemas, nenhum outro sintoma foi referido.

Tem história de ceratócone, úlcera duodenal e gastrite nervosa como antecedentes pessoais. De antecedentes familiares tem a mãe com história de câncer de mama e diabetes mellitus, pai com cardiopatia, avó paterna com diabetes mellitus, avó materna com câncer de pulmão e 2 tias que tinham dificuldades para engravidar.

Nos antecedentes menstruais, menarca aos 12 anos, ciclos com intervalos médios de 25 dias, duração da menstruação é de 4-5 dias, em quantidade moderada e com cólicas intensas. No período pré-menstrual, evolui com mastalgia, cefaléia e irritabilidade intensas, vômitos, dor pélvica de forte intensidade e edema.

Nos antecedentes sexuais, teve o IAS com 19 anos, frequência relacionada com a ovulação, dispareunia, sem sinusorragia, baixa libido e orgasmos esporádicos, fazendo uso do condom como método contraceptivo.

Nega tabagismo, etilista social, alimentação diversificada, sem excessos. Mora em casa de material, com esgoto e água tratada, sem animais domésticos.

J.A.M., 34 anos, marido da paciente, não tem histórico de traumas, operou o prepúcio e não trabalha com produtos tóxicos.

Ao exame físico geral apresentava-se com bom estado geral (BEG), corada, hidratada, eupneica, anictérica e acianótica. Sinais vitais estáveis, com ausculta cardíaca e pulmonar normais. Exame de mamas com simetria, posição normal, ausência de abaulamentos, retrações ou cicatrizes na inspeção estática e dinâmica. Sem nódulos palpáveis e sem galactorréia a ordenha da aréola. A inspeção da vulva é normal, sem deformidades; ao toque vaginal percebemos paredes vaginais normais, colo sem alterações, grosso, fechado e posterior e a palpação bimanual, útero em retroversoflexão, anexos e paramétrios normais. No exame especular normal, sem lesões visíveis em vagina ou colo e sem secreções.

Ao vir para a primeira consulta, trouxe espermograma do marido, de 03/03/1997, com volume de 2,6ml, pH de 8,3, número de 70 milhões, leucócitos inferiores a 1000, N de 47%, 30ª e 25 B.

Solicitamos PRL, que apresentou-se aumentada (31,49), sem uso de medicação; laudo de laparoscopia realizada em 1998 com útero normal, ovário direito aderido a fossa ovárica, ovário esquerdo com cisto endometriótico, tuba direita liberada de aderências e com permeabilidade e tuba esquerda normal, com permeabilidade e laudo de USG (feita antes da laparoscopia) com útero normal e endométrio com 10mm, cisto endometriótico em ovário direito com 1,9 e ovário esquerdo com 1,6. Paciente trouxe ainda laudo de USG de 04/05/1999 com indício de mioma intramural submucoso de 0,5cm.

Com a suspeita de cisto endometriótico de ovário direito, solicitamos nova USG, se cisto ausente, partiríamos para uma histeroscopia, e se cisto presente, faríamos uma histeroscopia e laparoscopia.

Em 22/06/1999, recebemos laudo de USG com o desaparecimento de cisto suspeito e presença de folículo no ovário esquerdo. Mioma encontrava-se inalterado. Partiu-se para histeroscopia diagnóstica com possibilidade de cirurgia.

Entretanto, em virtude dos achados da histeroscopia, em 23/08/1999, paciente foi submetida a uma laparoscopia que indicou endometriose e adrências mínimas, tuba esquerda com pouca permeabilidade, ovário esquerdo resquicial, sem folículos.

O plano então passou a ser aguardar a menstruação, induzir a ovulação e fazer TPC. Fez então uso de Senofene do 5º ao 9º dia e USG de controle (que no 11º, 12º e 14º dias do ciclo, apontou para folículo de 2,7cm, endométrio fino com 5,7cm.

Apresentou TPC em 04 de novembro, com filância 8, atípica (++), 1 a 2 espermatozóides imóveis. Paciente realizou ainda outros dois TPCs seguintes, com muco ausente ou escasso.

Paciente evoluiu nos meses seguintes com quadros periódicos de dor e ciclos menstruais irregulares durante alguns períodos e curto.

Feito USGs de controle, que não justificavam presença da dor, sendo submetida a nova laparoscopia em 02/09/2001.

Após uso de Zoladex® 3,6, no lado direito, teve melhora do quadro de dor e foi liberada para engravidar, o que não aconteceu até o momento.

#### **5.1.4 Caso 4 – 22/07/2002**

M.P.T., 30 anos, feminina, branca, natural de Florianópolis e procedente da Palhoça, analista de sistemas, casada, nenhuma internação anterior.

Paciente conta que parou de usar ACO há 2 anos, sendo que vinha tentando engravidar desde então, sem sucesso, apesar do espermograma de seu marido e de seus controles ovulatórios estarem normais. Marido passou por período de depressão, mas mantinha relações nos períodos férteis. No início de 2002, reiniciou investigação para descobrir a causa da incapacidade de obter uma gravidez, sendo que até então todos os exames apresentaram-se normais.

No interrogatório sintomatológico dos diversos aparelhos e sistemas, nenhum outro sintoma foi referido.

Nega patologias nos antecedentes pessoais. De antecedentes familiares tem pai com câncer de pulmão.

Nos antecedentes menstruais, teve a menarca com 14 anos, tendo ciclos que duram entre 30 e 32 dias, duração da menstruação é de cerca de 4 dias, com fluxo normal e cólicas leves, evoluindo apenas com cefaléia no período pré-menstrual. DUM em 07/07/2002.

Nos antecedentes sexuais teve o IAS com 21 anos, tendo relações quase diariamente, sem dispareunia, sem sinusorragia, com libido e orgasmos presentes e uso de ACO até 2 anos atrás.

Nega tabagismo, etilista social, alimentação diversificada, sem excessos. Mora em casa de material, com esgoto e água tratada, sem animais domésticos.

R.W.T., 32 anos, marido da paciente, tem dois espermogramas normais, nega história de trauma ou cirurgias prévias.

Ao exame físico geral apresentava-se com bom estado geral (BEG), corada, hidratada, eupneica, anictérica e acianótica. Sinais vitais estáveis, com ausculta cardíaca e pulmonar normais. Exame de mamas com simetria, posição normal, ausência de abaulamentos, retrações ou cicatrizes na inspeção estática e dinâmica. Sem nódulos palpáveis e sem galactorréia à ordenha da aréola. A inspeção da vulva é normal, sem deformidades; ao toque vaginal percebemos paredes vaginais normais, colo sem alterações, grosso, fechado e posterior e a palpação bimanual, útero em retroversoflexão com nodulações e discreta dor em fundo de saco posterior (FSP). Exame especular normal, sem lesões visíveis em vagina ou colo e sem secreções.

Na primeira consulta em nosso serviço, trouxe os seguintes exames: FSH (7,09); LH (11,24); PRL (38,08); HSG de 13/02/2002, cujo laudo é normal, embora não o pareça na análise das imagens; TPC em 22/03/2002 com filância de 8cm. 110-120 espermatozóides/ml com 85% A; Ca-125 de 10,4; pool prolactina de 20,73; anticardiolipina negativa e anticoagulante lúpico negativo.

Com base nesse quadro, partiu-se então para uma videolaparoscopia, a fim de elucidar uma possível presença de endometriose como causadora da infertilidade.

Em 12/08/2002, a laparoscopia mostrou útero normal, tubas pérveas e normais. Focos de endometriose típicos e defeitos peritoneais em FSP e fossa ovárica. Consideramos desse modo, o tratamento suficiente e liberamos a paciente para engravidar.

Paciente conseguiu concepção em 2003.

#### **5.1.5 Caso 5 – 07/02/2003**

L.R.B.C.L., 38 anos, feminina, branca, natural e procedente de Brusque, cirurgiã dentista, casada, nenhuma internação anterior.

Paciente procurou nosso serviço por não conseguir engravidar, após quase 5 anos de tentativas sem sucesso. Nega qualquer sintoma associado.

No interrogatório sintomatológico dos diversos aparelhos e sistemas, nenhum outro sintoma foi referido.

Nega patologias nos antecedentes pessoais e antecedentes familiares.

Nos antecedentes menstruais, teve a menarca com 13 anos, tendo ciclos que duram entre 28 e 30 dias, regulares, duração da menstruação é de cerca de 5 dias, com fluxo normal e cólicas leves, evoluindo apenas com cefaléia e mastalgia no período pré-menstrual.

Nos antecedentes sexuais teve o IAS com 19 anos, tendo relações diariamente, sem dispareunia, sem sinusorragia, com libido e orgasmos presentes.

Nega tabagismo, etilista social, alimentação diversificada, sem excessos. Mora em casa de material, com esgoto e água tratada, sem animais domésticos.

W.C.C.L., 38 anos, marido da paciente, tem espermogramas normais, nega história de trauma ou cirurgias prévias.

Ao exame físico geral apresentava-se com bom estado geral (BEG), corada, hidratada, eupneica, anictérica e acianótica. Sinais vitais estáveis, com ausculta cardíaca e pulmonar normais. Exame de mamas com simetria, posição normal, ausência de abaulamentos, retrações ou cicatrizes na inspeção estática e dinâmica. Sem nódulos palpáveis e sem galactorréia a ordenha da aréola. A inspeção da vulva é normal, sem deformidades; ao toque vaginal percebemos paredes vaginais normais, colo sem alterações, grosso, fechado e posterior e a palpação bimanual, útero em antroversão, superfície irregular e discreta dor em fundo de saco posterior (FSP). Exame especular normal, sem lesões visíveis em vagina ou colo e sem secreções.

Paciente chega ao nosso serviço com espermogramas e USG indicando presença de diversos miomas subserosos e intramurais de vários tamanhos. Foi então submetida a miomectomia videolaparoscópica onde se evidenciou a presença de focos importantes de endometriose ativa em FSP e nódulo grande junto a foco antigo em ligamento uterosacro



esquerdo e no FSP. Encontrado ainda foco antigo e grande em fundo de saco anterior (FSA) a esquerda.

Feita a destruição dos focos, aplicou-se Zoladex® 3,5, mantido por mais 3 meses.

Paciente conseguiu engravidar em Janeiro de 2004 e teve uma gravidez tranqüila e sem complicações.

## **6      DISCUSSÃO**

A endometriose é uma doença que afeta o bem estar físico e emocional de muitas mulheres no mundo. Essa doença permanece bastante controversa, não apenas em sua patogênese e evolução natural, mas também em sua relevância como fator de infertilidade. Seu quadro clínico é bastante variado, tendo a dor pélvica e a infertilidade como sintomas presentes com frequência <sup>4</sup>.

Apesar das diversas publicações, triagens clínicas e modelos animais e in vitro, vários pontos de seu desenvolvimento permanecem indefinidos. Entre as grandes dificuldades que surgem ante a possibilidade de se dominar o pleno conhecimento sobre essa doença, encontramos a complexa questão que envolve saber a quem a endometriose pode acometer, ou seja, entender sua epidemiologia.

Diversos estudos tentam traçar um perfil da mulher que sofre de endometriose, a fim de que se consiga entender quais são as pacientes que tem maior risco de desenvolver essa doença e se fatores raciais, econômicos, hábitos de vida e história familiar têm peso sobre sua incidência e desenvolvimento. A dificuldade em se conseguir tal perfil se dá pelas complicações técnicas no diagnóstico, que exige procedimento invasivo para sua confirmação, além de muitas pacientes não apresentarem sintomas e das diferenças de desenho e população entre os estudos já publicados sobre o tema.

Na análise da literatura, encontramos que a endometriose pode ocorrer entre 9% a 80% das pacientes, dependendo do estudo em análise e das características da paciente, sendo claramente mais associado em pacientes que sofrem de infertilidade ou dor pélvica crônica. Tal intervalo amplo de incidência, traduz as dificuldades dentro da própria prática clínica e da literatura disponível, na determinação dos parâmetros dessa doença.

Ainda sobre a epidemiologia, considera-se que a idade da paciente não guarde relação direta com a gravidade da doença pelo efeito dos estrogênios no desenvolvimento da endometriose. A idade média em que se diagnostica a endometriose é de cerca de 28 anos de acordo com a literatura <sup>6</sup>, sendo que os sintomas já podem ser percebidos por volta de 5 a 11 anos antes do diagnóstico. No Brasil, o estudo feito pelo HC-FMUSP encontrou que a idade média do

diagnóstico foi de 30 a 34 anos, com predomínio amplo de pacientes com diagnóstico feito no intervalo de 25 a 39 anos.

O envolvimento da raça na incidência da endometriose também é muito controverso, tendo em vista que são muitas as contradições entre os diversos estudos publicados sobre o tema. Novos estudos feitos nessa área, tentam apontar uma tendência no raciocínio da questão racial, tendo até mesmo trazido novas teorias quanto esse aspecto. Exemplo disso é o estudo americano de Woodworth que busca evidenciar a relação existente entre uma pretensa maior incidência de endometriose em mulheres ruivas, devido a menor ativação dos cromossomos do gene 19, onde também se encontra o gene responsável pela produção do terceiro componente do complemento, que acarretaria numa menor competência imunológica, predispondo-as a desenvolver endometriose. Embora o grande intuito daquele estudo tenha sido desenvolver um método diagnóstico visual para a endometriose, a não dosagem da eumelanina e da pheomelanina (relacionadas a coloração do cabelo e no caso da eumelanina, também locada no gene 19) deixa um ponto de desconfiança sobre os critérios utilizados na separação dos grupos de estudo entre mulheres ruivas e não ruivas. O acompanhamento laboratorial, associado, poderia embasar aquele estudo, de modo que se tenham dados mais palpáveis para se enquadrar as mulheres ruivas num grupo de risco para a endometriose.

É consenso que os antecedentes ginecológicos e obstétricos da paciente, apresentam reflexo sobre a incidência da endometriose. Assim sendo, a paciente múltipara, que teve períodos de proteção estrogênica, teria menor risco de desenvolver a doença, se comparada com uma nulípara. A idade da menarca, duração dos ciclos e idade média da menopausa complementam esse raciocínio da ação estrogênica no organismo feminino, com fator de risco para o desenvolvimento da doença.

Bem como a prática de atividades físicas, pela redução do estradiol, parecem benéficas na prevenção da endometriose. O fumo também é tido por alguns trabalhos como protetor para a mulher, no sentido de que fumantes tenham menores níveis de estrogênio. Ambos os casos, especialmente o tabagismo, ainda levantam polêmicas e necessitam de complementação com estudos adequados para que se possa avaliar seus potenciais efeitos na gênese da endometriose.

Por fim, a epidemiologia da endometriose tem forte abordagem no sentido dos antecedentes familiares. Embora não exista qualquer relação mendeliana comprovada até o

momento, parece ser aceito pela comunidade científica que haja um componente familiar na gênese da doença. Seja multifatorial ou poligênico, a influência do histórico familiar parece comprovar sua participação em diversos estudos, como o de Moen e Magnus<sup>30</sup> com 8 irmãs monozigóticas entre as quais 6 tiveram endometriose diagnosticada. Em nosso estudo, embora sem valor estatístico, percebemos a presença do fator familiar em pacientes com essa doença. De fato, uma das pacientes apresentava em seus antecedentes familiares, a mãe com história de endometriose. Outras duas pacientes envolvidas em nosso estudo, são primas em segundo grau, além de terem tias com história de infertilidade o que mais uma vez assinala a presença do fator familiar na endometriose. As dificuldades de triagem diagnóstica, anteriormente citadas, dificultam o surgimento de mais estudos nessa área.

Além da dificuldade de se determinar quais as mulheres tem o perfil de maior risco para a endometriose, a compreensão de seu desenvolvimento e apresentação também são pontos de controvérsia. Um exemplo claro dessa dificuldade, está na busca, ainda, não bem sucedida, de um sistema de classificação da doença, de modo a se cobrir todos os fatores importantes no diagnóstico e tratamento posterior. As classificações disponíveis apresentam falhas, como o não fornecimento de subsídios para o controle pós-terapia, especialmente na infertilidade associada, sendo que não classifica o tipo de lesão e marcadores histológicos. Tendo em vista as lacunas e controvérsias nas quais se inserem esses sistemas classificatórios, optamos nesse trabalho em apenas nos basearmos em um laudo explicativo da lesão da paciente, para obter noção do que se foi encontrado, da localização, sem quantificar. Esse entendimento nos provou ser eficaz e suficiente para a abordagem adequada da condição da paciente de modo correto, como já mencionado, embora não seja de significância estatística.

Os estágios convencionados de endometriose (I/II e III/IV) merecem entretanto, uma análise criteriosa. Embora sua classificação apresente falhas, é visto que a maioria dos estudos sobre endometriose e infertilidade olham a função das células natural killers, o número de célulasT, a concentração de citoquinas e a ativação de macrófagos. E de fato, a cascata inflamatória e o ambiente inflamatório se mostram significativamente maiores nos estágios I/II do que no III/IV. Isso nos faz pensar que a resposta em pacientes com graus leves de endometriose seja diferente daquelas com graus mais severos. Não se pode afirmar que tenham patogêneses diferentes, mas a resposta inflamatória entre esses estágios não é a mesma. E ainda

são necessários muitos estudos antes que se possa afirmar se pacientes com graus III/IV alguma vez já tiveram graus /II da doença.

Nas últimas décadas percebeu-se um aumento importante da incidência de mulheres inférteis com endometriose. D'Hooghe, em 2003, estipulava que entre 1970-1987 a incidência de endometriose em mulheres inférteis fosse de 13%, sendo que no período de 1988 a 2000, esse valor tenha subido para 33%. É de se ponderar que os avanços na tecnologia diagnóstica pode ter papel importante nos números apresentados por D'Hooghe, entretanto a literatura tem mostrado de modo claro que existe uma relação entre endometriose e infertilidade.

A incidência da endometriose na população geral se mostra menor do que numa população de mulheres inférteis. Isso é demonstrado em diversos trabalhos onde a endometriose em mulheres com infertilidade incidência de aproximadamente 6% a 58%<sup>4</sup> contra apenas 2% a 5% nas mulheres da população em geral e a incidência de infertilidade em mulheres com endometriose varia em torno de 30% a 50%<sup>4</sup>. Essa visão encontra sustentação na taxa mensal de fecundidade (TMF) reduzida em casos de leve a severa endometriose (espontânea ou induzida), quando comparada com aquelas com endometriose mínima ou pelve normal, tendência a reduzir a TMF em mulheres inférteis com endometriose mínima a leve quando comparada com mulheres com infertilidade não explicada, relação dose-efeito: uma correlação negativa entre o estágio da endometriose (pela revisão da ASRM) e a TMF e CPR (taxa bruta de gravidez), TMF reduzida e uma taxa de gravidez cumulativa depois de inseminação de doador em mulheres com endometriose mínima-leve quando comparadas com aquelas com a pelve normal, TMF reduzida depois de inseminação com espermatozoides do marido em mulheres com endometriose mínima-leve quando comparadas com aquelas de pelve normal, taxa de implantação por embrião (pós Inseminação in vitro) reduzida em mulheres com endometriose moderada-severa quando comparadas com mulheres de pelve normal e aumento da TMF e da taxa de gravidez cumulativa após remoção cirúrgica de endometriose de leve a moderada<sup>32</sup>.

Se a percepção de um elo entre a endometriose e a infertilidade parece clara, a maneira como essas doenças se relacionam ainda é um grande mistério e várias são as teorias que tentam co-relacionar ambas as condições.

A literatura atualmente disponível abre um grande leque de teorias apontando para diversos mecanismos que associem endometriose e infertilidade. Dentre as quais, pode-se citar:

disfunção endócrina (disfunção lútea, hiperprolactinemia – que leva a disovulia por inibir a secreção de gonadotrofinas), disfunção tubária, bloqueio na captação oocitária, síndrome do folículo luteinizado não roto, alteração de componentes do fluido folicular, falência de implantação, disfunção imune intrínseca ( disfunção de linfócitos T, ativação de linfócitos B), alteração de componentes sanguíneos (níveis elevados de citocinas), defeitos de implantação, entre outras. Sendo muito comum encontrar diversos trabalhos contraditórios e com diversas falhas de desenho e estatística, o que torna mais complexo ainda o entendimento fisiopatológico da infertilidade concomitante com a endometriose.

Na maioria da literatura consultada, evidenciou-se que os defeitos da foliculogênese, da fertilização, fatores inflamatórios do líquido peritoneal e defeitos de implantação, se mostraram mais sustentados por maior gama de estudos e pesquisas.

Os defeitos na foliculogênese são há muito estudados e parecem sustentar-se em achados de diminuição de reserva ovariana, crescimento folicular alterado e maior requerimento de gonadotrofinas em mulheres com endometriose. A questão da diminuição da reserva ovariana se mostra relacionada com o grau de endometriose onde, gradual e progressivamente, percebe-se o prejuízo dessa reserva. Se a queda dessa reserva é consequência da ação direta da endometriose ou se tem envolvimento de outros fatores, ainda é algo questionado.

Os endometriomas também são objeto de estudo nessa área, sendo vistos como causadores da diminuição da resposta ovariana as gonadotrofinas. A síndrome do folículo luteinizado não roto e as pacientes anovuladoras ou oligo-ovuladoras, também possuem papel questionado na hipótese dos defeitos de foliculogênese.

A desordem folicular e a ação dos hormônios ovarianos também são discutidas na foliculogênese. De fato esse tópico é de bastante controvérsia, tendo em vista que são muitos os trabalhos que não encontram similaridades nos resultados de dosagem hormonal em pacientes com endometriose e infertilidade. Muitos autores acreditam que a desordem da função folicular se traduza com aumento da duração da fase folicular, diminuição da secreção de estrogênio, de hormônio luteinizante, estriol sérico pré-ovulatório e baixa precoce de estriol lúteo e progesterona. Além disso, alterações na produção de citocinas e fator de crescimento no fluido folicular. Essas transformações, acreditam alguns autores, teria relação com oócitos de pior qualidade e problemas de fertilização do mesmo (devido a atividade pró-inflamatória).

Na insuficiência lútea, ainda, o retardo do pico na secreção de progesterona pós ovulatória, levando a um encurtamento da fase lútea e seu decréscimo na secreção hormonal, é questionada. Um alto índice de receptores de progesterona na fase lútea média em ciclos de pacientes com endometriose, foi encontrado, levando a uma deficiência da secreção progestacional <sup>4</sup>.

Outro aspecto da foliculogênese que é estudado é a apoptose de células da granulosa, que se encontram aumentados em graus mais severos de endometriose e já se destacam como possíveis preditores da doença.

Essa análise da foliculogênese nos permite formular a hipótese que sugere que alterações dentro dos folículos de mulheres com endometriose podem resultar em oócitos, e posteriormente, embriões, de má qualidade. Sendo que de fato se observa comprometimento da qualidade dos embriões, com aumento de eventos aberrantes citoplasmáticos e nucleares, blastômeros reduzidos, diminuição de taxas de implantação e gravidez. Apesar disso, recentemente, pesquisas têm mostrado que pacientes com endometriose tiveram taxas de gravidez através de FIV semelhantes a pacientes com outras causas de infertilidade, pondo em xeque a questão da qualidade do oócito e dos fatores de implantação. Entretanto, deve-se cuidar para a análise desses resultados, observando que em sua maioria esses estudos são com embriões de oócitos transferidos de outras pacientes sem endometriose e não aspirados da paciente acometida pela doença. Outro ponto é que se são obtidos oócitos de uma mulher com endometriose e esses são fertilizados e sejam implantados apenas os melhores embriões, poderemos ter uma diferença na taxa de gravidez que não condiz com a qualidade da maioria dos oócitos colhidos, já que apenas os melhores deles foram implantados. Ou seja, a mulher com endometriose pode ter oócitos bons e ruins, mas na seleção para a implantação os melhores tenham sido escolhidos, mascarando os resultados de taxas cumulativas de gravidez, que se mostram assim como um dado final de análise impreciso.

Outro aspecto abordado na literatura quanto ao mecanismo de interação entre infertilidade e endometriose são os defeitos de fertilização. De modo geral os estudos feitos nesse sentido, como o de Aeby, conseguiram perceber uma significativa diminuição da ligação dos espermatozóides na zona pelúcida, quando mergulhados em fluido folicular de pacientes com endometriose. E mais, quanto mais intenso é o grau de avanço da doença, menor é a capacidade

de fertilização dessa mulher. Indiretamente, observou-se nesses estudos, que a FIV com ICSI é um bom método para transpor as dificuldades de fertilização em mulheres com endometriose.

O fator inflamatório como hipótese que justificaria a estreita relação da endometriose com a infertilidade é ponto importante de estudos e debates. Como tubas e ovários estão em contato direto com o líquido peritoneal, as modificações nele encontradas na endometriose, podem se traduzir em efeitos deletérios para a capacidade reprodutiva da paciente. Dentre as mudanças encontradas nos componentes do líquido peritoneal, temos: maior número e ativação de macrófagos (maior fagocitose, agiria sobre espermatozóides móveis), substâncias angiogênicas, citocinas, fibronectinas, prostaglandinas e autoimunidade a antígenos endometriais e ovarianos.

Os defeitos da implantação são um aspecto estudado da relação da endometriose com a infertilidade, que nos leva a pensar numa origem “uterina” no surgimento da infertilidade. Ou seja, prováveis deficiências intrínsecas do útero com participação de co-fatores extrínsecos, como o líquido peritoneal ou a qualidade do embrião, seriam a chave para a compreensão do binômio endometriose-infertilidade. Estudos relacionados a origem uterina da infertilidade, relatam a existência de expansões infiltrativas do miométrio subendometrial, visíveis por ultrassonografia endovaginal ou ressonância magnética, em mulheres com endometriose. Desse modo, o crescimento infiltrativo de elementos do endométrio no miométrio do útero seria uma espécie de marca da endometriose, justificando até mesmo a infertilidade associada a graus mais leves da doença. A expressão aberrante dos marcadores HOXA10 e HOXA11 – essenciais a implantação – no meio da fase lútea, no endométrio de mulheres com endometriose, falha na expressão de integrinas específicas da função de implantação, como a  $\alpha\beta3$ , nessas pacientes e a má qualidade do oócito ou do embrião também são relevantes, embora existam estudos que contrariem essas pesquisas.

No que tange as modalidades diagnósticas da endometriose, percebemos que temos 4 meios de investigação, que passam por anamnese e exame físico, laparoscopia, biópsia com histologia e marcadores bioquímicos. Todos esses métodos apresentaram falhas na sensibilidade da detecção da endometriose. Sejam por dificuldade de submeter a população a um método invasivo de triagem, sejam por limitações técnicas ou por diferenças nas avaliações subjetivas dos profissionais envolvidos, percebemos que o diagnóstico da endometriose é algo mais complexo do que possa se imaginar.



O método clínico requer experiência e conhecimento do médico para fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças de clínica semelhante. O método cirúrgico, via laparoscopia, é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de endometriose por vários estudos e sociedades de ginecologia no mundo inteiro. Alguns serviços chegam a sugerir a dispensa da confirmação por biópsia, com histopatologia, pela eficácia diagnóstica da visualização cirúrgica. Mas além de caro, a acuidade do diagnóstico depende da experiência e conhecimento do cirurgião ao visualizar uma lesão. A patologia é de importante valia, mas também sofre do problema que repercute sobre o fato dos critérios diagnósticos poderem variar entre os patologistas. Por fim, os marcadores bioquímicos que se encontrariam aumentados no soro de pacientes com endometriose severa, como os níveis de integrina endometrial, CA-125, auto-anticorpos anti-endometrial e expressão do endométrio eutópico da P450-CYP19 (aromatase).

No que tange ao tratamento da infertilidade associada a endometriose, percebemos que não existe consenso sobre qual é a melhor maneira de abordar a doença em seus diferentes estágios e amplitudes.

Ao se perceber tantas técnicas e esquemas de tratamento, lembra-se da máxima que diz: “quanto mais tratamentos encontramos para uma doença, mais devemos acreditar que nenhum deles é ideal”<sup>5</sup>.

A tabela abaixo mostra a taxa de gravidez alcançada, em média, com cada um dos tratamentos citados anteriormente :

**Tabela 4:** Taxa geral de gravidez (%) para pacientes inférteis com endometriose submetidas a diferentes tratamentos (exceto reprodução assistida)<sup>4</sup>

	<b>Mínima / Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Severa</b>
Expectante	37	22	3
Médico	33	47	30
Cirúrgico	53	52	41
Médico + Cirúrgico	54	41	42

FONTE: Abrão MS Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43:351-2

Sabe-se que, embora conflitantes, muitas das publicações existentes sobre tratamento da infertilidade associada com a endometriose já nos permitem tecer algumas conclusões

preliminares. Entre elas, as que se referem ao tratamento clínico, visto que não é melhor que o expectante em casos leves, bem como não tem melhores resultados em casos graves do que o tratamento cirúrgico. Logo, o tratamento clínico, particularmente se ele induz um estado anovulatório, não tem benefícios e ainda pode retardar a fertilidade. Uma exceção a regra é o uso de medicação em pacientes, especialmente em estágios avançados da doença, previamente a realização de IVF, para que assim possa diminuir os níveis de anticorpos endometriais, facilitando a implantação embrionária.

Quanto ao tratamento cirúrgico, um trabalho prospectivo e controlado, feito em 1996, por Maheux et al., mostrou que o tratamento cirúrgico como escolha para o tratamento da infertilidade apresenta significativa melhora nas taxas de gravidez (cerca de 37,5%), sendo, portanto, uma alternativa viável ao tratamento da infertilidade associada a endometriose em estágios mínimo e leve da doença. Entretanto o estudo também deixa claro que a conduta expectante obteve índices altos de gravidez (22,5%) o que permite que seja considerada uma opção, a critério clínico, levando-se em consideração o tempo de infertilidade e a idade da paciente.

Com base na literatura, parece claro que, de modo geral, a cirurgia laparoscópica pode ser indicada como primeiro passo no tratamento da infertilidade com endometriose. Claro que vários outros fatores precisam ser considerados como, idade da paciente, história prévia de concepção ou de cirurgia e a extensão da endometriose, além do custo financeiro do uso de técnicas de reprodução assistida.

A falta de estudos prospectivos e controlados que comparem pacientes com o mesmo grau de acometimento peritoneal submetidas inicialmente a IVF ou laparoscopia, torna difícil a determinação sobre qual dos métodos é o mais eficaz.

É ainda impossível dizer com clareza se os endometriomas têm algum impacto sobre a FIV, tendo em vista a escassez de estudos adequados para esse fim.

Ainda deve-se observar que muitos estudos atuais tem mostrado a importância da análise da qualidade do oócito em pacientes com endometriose. Na maioria dos estudos, há uma tendência a se considerar que pacientes com endometriose tenham oócitos de menor qualidade.

Os 5 casos estudados nesse trabalho, mostram com bastante particularidade a dificuldade da conduta e a complexidade da obtenção de resultados, quando se lida com a infertilidade associada a endometriose.

No caso clínico 1, vimos uma paciente submetida a laparoscopia, com diagnóstico de focos de endometriose, inclusive em ovário esquerdo, e aderências em tubas e ovário direito. Seu tratamento se deu com cauterização das lesões, uso de análogo de GnRH, sendo a última dose deste 6 meses após a laparoscopia, FSH purificado e recombinante, HCG e Citrato de Clomifeno. Ela foi submetida ainda a FIV, sem sucesso, vindo a engravidar espontaneamente depois. Esse caso nos faz pensar em alguns aspectos anteriormente abordados sobre a questão da qualidade dos oócitos. Teria ela não conseguido engravidar por problema na qualidade desses oócitos ?

No caso clínico 2, a paciente com observação de endometriose em FSP, tuba esquerda e ligamentos largos, cauterizados, além de aderência em ovário esquerdo e fossa ovárica na laparoscopia, foi submetida a tratamento com Citrato de Clomifeno, sendo preparada para a FIV, com obtenção de gestação.

O caso clínico 3 é talvez o que mais desperte curiosidade, tendo em vista o longo processo terapêutico ao qual a paciente foi submetida. A laparoscopia apresentava ovário direito aderido a fossa ovárica, ovário esquerdo com cisto endometriótico, tuba direita liberada de aderências e com permeabilidade e tuba esquerda normal, com permeabilidade e laudo de USG (feita antes da laparoscopia) com útero normal e endométrio com 10mm, cisto endometriótico em ovário direito com 1,9 e ovário esquerdo com 1,6. Foi tratada cirúrgica e clinicamente, por um longo período, sem obter sucesso na obtenção de uma gestação. Isso desperta de modo claro uma grande dúvida e inquietação no sentido de que as terapias oferecidas e as quais temos conhecimento, não foram suficientes para resolver o quadro dessa paciente.

O caso clínico 4, paciente com focos de endometriose típicos e defeitos peritoneais em FSP e fossa ovárica, teve a cauterização dos focos e posterior gravidez, traduzindo-se num quadro simples, a partir do momento em que se considerou a endometriose como hipótese de sua infertilidade (após a eliminação de outras suspeitas).

A questão da elaboração da hipótese da endometriose como causa de infertilidade, aparece também no caso clínico 5, onde a paciente, com história de múltiplos miomas subserosos e intramurais, foi submetida a uma miomectomia, acreditando-se serem essas consições

deformadoras do seu útero, a causa de sua infertilidade. Durante o ato cirúrgico entretanto, percebeu-se a presença de focos importantes de endometriose ativa em FSP e nódulo grande junto a foco antigo em ligamento uterosacro esquerdo e no FSP. Encontrado ainda foco antigo e grande em fundo de saco anterior (FSA) a esquerda. Fazendo-se a cauterização das lesões e posterior tratamento com GnRH-a, a gravidez foi obtida com sucesso.

Esses casos, mostram portanto, como a endometriose pode ser enigmática e como os efeitos dos tratamentos disponíveis são ainda difíceis de serem avaliados em sua totalidade, pela necessidade de se abordar cada paciente de modo absolutamente individualizado.

Outro aspecto importante e que precisa ser lembrado é a questão da relação médica com a paciente e seu parceiro no processo de conquista de uma gravidez. É fato que a infertilidade, tenha a causa que tiver, significa um grande fardo psicológico e social ao casal, levando a problemas de ordem conjugal e psicológica, como a depressão e a queda da auto-estima.

Durante a entrevista das 5 pacientes envolvidas em nossa pesquisa, um dos aspectos mais importantes considerados por elas durante todo o manejo de suas condições, recai sobre o aspecto do suporte psicológico.

Para que se possa compreender exatamente a magnitude que uma gravidez tem para essas mulheres, basta ouvi-las falar de suas vitórias sobre a doença e do quanto se sentem completas por terem um filho. Em todas as pacientes entrevistadas em nossa pesquisa, que conseguiram engravidar durante todo o período de tratamento, foi unânime a reação emotiva, muitas vezes traduzida em lágrimas, quando elas tinham a oportunidade de comentar sobre a felicidade que sentiram ao conseguirem engravidar. É algo extremamente fascinante e que embora não tenha um significado científico ou acadêmico, é de fundamental importância para qualquer médico que lide com a ansiedade e os temores das pacientes inférteis.

Além disso, nossas pacientes mostraram que o apoio do médico no processo, transmitindo tranquilidade, confiança e deixando o casal tomar parte nas decisões quanto as opções de manejo da doença, foi de fundamental ajuda no sentido de motivá-las ainda mais a investir e se dedicar a busca de uma concepção.

Isso tudo nos coloca diante de um fato absolutamente irrefutável: o trabalho do médico não pode se resumir apenas a esfera teórico-prática do diagnóstico e do manejo da doença, mas

deve também encontrar raízes no aspecto do cuidado humano e psicológico desses casais que buscam a oportunidade de terem seus filhos.

Ao contrário do que muitos poderiam pensar, fazer uma síntese de toda a informação disponível sobre endometriose e infertilidade e revisar e comparar toda a literatura existente é um grandioso esforço, devido ao fato de que a imensa maioria dos estudos apresentam diferenças significativas de metodologia, além de muitos não terem nenhum peso estatístico e apresentarem resultados completamente opostos aos publicados previamente<sup>5</sup>.

Para que se possa então, conseguir melhores e mais confiáveis dados sobre a relação entre essas duas doenças, seria ideal o esforço comum de grandes centros de estudo de fertilidade, no sentido de uniformizar a metodologia de seus trabalhos, levando a um grande avanço na compreensão dessas doenças, procurando-se aprender mais com cada um dos pontos de vista abordados nesses estudos futuros.

Os caminhos que permeiam o futuro do estudo da endometriose e infertilidade, devem seguir basicamente três direções: 1. entender a patogênese molecular das lesões de endometriose ovariana monoclonal, 2. entender mais claramente as variações potenciais da fisiopatologia das doenças associadas a endometriose que podem estar associadas a variáveis fatores de risco, 3. desenvolver métodos não cirúrgicos para o diagnóstico dessa entidade<sup>38</sup>. Se tais caminhos forem percorridos, poderemos focalizar esforços em pesquisas e tratamentos mais direcionados. Dominando uma técnica diagnóstica não cirúrgica, poderemos fazer estudos prospectivos válidos em base populacional para entender melhor o impacto da endometriose na fertilidade e na qualidade de vida da mulher moderna.

Evidentemente, todos esses avanços não se farão presentes se não se investir em: uso de cariotipagem do epitélio dos cistos endometrióticos ovarianos para se identificar rearranjos genéticos, determinar se endometriose peritoneal é sempre mono ou policlonal, identificar os genes envolvidos na mutação somática do epitélio endometriótico ovariano, desenvolver um perfil entre endometriose ovariana, peritoneal e endométrio eutópico nas diferentes fases do ciclo menstrual, criar linhagens de células de epitélio de endometriose ovariana para expressão de genes e experimentos de síntese de proteínas e finalmente, identificar os genes envolvidos na patogênese, baseados nos projetos acima para desenvolvimento de modelos animais.

Por fim, existem hoje muitos os estudos que vêm tentando comprovar a associação da endometriose com a infertilidade, entretanto o que se tem percebido, como mais moderno, no entendimento dessa complexa relação é que a endometriose, primeiramente, precisa ser entendida não apenas como uma doença única, isolada e com patogênese própria e sim representa uma constelação de muitas doenças particulares, que não conseguimos diferenciar atualmente. Ou seja, a endometriose é na verdade a somatória de duas ou mais doenças distintas, com uma mesma patogênese <sup>38</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison, Robert F. M.D.; Barry-Kinsella, Carole M.D. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74:24-30.
2. C. Calhaz-Jorge, MD; E. Chaveiro, MD; J.Nunes, MD; A.P.Costa, MD. Implications of the diagnosis of endometriosis on the success of infertility treatment. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003; 31:25-30.
3. Witz CA; Burns WN. Endometriosis and Infertility? Is there a cause and effect relationship ? *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:2-11.
4. Abrão, MS, Endometriose, uma visão contemporânea. Editora Revinter 2000; 1a edição: 257-35.
5. Gianetto-Berrutti A; Feyles V. Endometriosis related to infertility. *Minerva Ginecol* 2003; 55:407-16.
6. Pritts EA, MD; Taylor RN, PhD, MD. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2003; 32:653-667.
7. Knapp VJ. How old is endometriosis ? Late 17<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> century European descriptions of the disease. *Fertil Steril* 1999;72:10-14.
8. Matorras R, Rodriguez F, Pijuan JL, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-8.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
10. Wicks MJ, Larson CP. Histologic criteria for evaluating endometriosis. *Northwest Med* 1949;48:611.
11. Sturgis SH, Call BJ. Endometriosis peritonei – relationship of pain to functional activity. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1421.

12. Acosta AA, Buttran VC, Besch PK. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973; 42:19-24.
13. Mitchell GW, Farber M. Medical versus surgical management of endometriosis: controversy in Obstetrics and Gynecology II 1974, p631.
14. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351-2.
15. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa. *Fertil Steril* 1977; 58:924-8.
16. Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:565-7.
17. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
18. Makhoul C, Obermeyer C, Armenian HK, Azoury R. Endometriosis in Lebanon: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:762-7.
19. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387-91.
20. Damario MA, Rock JA. Pain recurrence: a quality of life issue in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50:527-42.
21. Houston DE, Noller KL, Melton LJ et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynaecol* 1988; 31:787-800.
22. Vercellini P, Trespidi L, Degiorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis: an overview of descriptive and analytic epidemiological studies. In *Progress in management of endometriosis – Proceedings of the 4th World Congress on Endometriosis* 1991, p 221.
23. Vercellini P, Trespidi L, Degiorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299-304.



24. Kirshon B, Poindexter AN, Fast J. Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989; 34:215-17.
25. Miyazawa K. Incidence of endometriosis among japanese women. *Obstet Gynecol* 1976; 48:407-9.
26. Woodworth, Steven H. MD; Singh, Manvinder MD; Yussman, Marvin A. MD; Sanfilippo, Joseph S. MD; Cook, Christine L. MD; Lincoln, Stephen R. MD. A prospective study on the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1995; 64:651-652.
27. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18:108-12.
28. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV & Schoonenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *J Am Med Assoc* 1986; 255:1904-8.
29. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 86:764-9.
30. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:560-4.
31. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:32-4.
32. D'Hooghe, Thomas M. M.D., Ph.D.1; Debrock, Sophie Ph.D.1; Hill, Joseph A, M.D, Meuleman, Christel M.D. Endometriosis and Subfertility: Is the Relationship Resolved ? *Seminars in Reproductive Medicine* 2003; 21:243-253.
33. Saab KA. CD-Rom Infertilidade: causas e soluções. Centro Paranaense de Fertilidade 2004.
34. Hasson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1976; 16:135-138.

35. Wheller JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34:41-6. Thomas EJ. Endometriosis. *Br Méd J* 1993; 306:158-9.
36. Wheller JM, Malinak LR. Does mild endometriosis cause infertility! *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:239-49.
37. Nisolle, M. Ovarian endometriosis and peritoneal endometriosis: are they different entities from a fertility perspective? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2002; 14:283-288.
38. Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Svabek L, Turek J, Rokyta Z. Endometriosis in reproductive immunology. *Am J of Reprod Immunol* 2001; 47:269-74.
39. Buyalos R, Agarwal SK. Endometriosis-associated infertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2000; 12:377-381.
40. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A et al. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely to the FMS family. *Oncogene* 1990; 5:519-524.
41. Matthews W, Jordan CT, Gavin M et al. A receptor tyrosine kinase cDNA isolated from a population of enriched primitive hematopoietic cells and exhibiting close genetic linkage to c-kit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9026-9030.
42. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3112-3118.
43. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997; 100:3131-3139.
44. Wheller-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R et al. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via pp.42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS* 1997; 420:28-32.

45. Ota H, Garashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrial during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1998; 69:303-308.
46. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL et al. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 70:7240-7244.
47. Cameron IT, Campbell S. Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod Update* 1998; 4:565-9.
48. Smith SK. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum Reprod Update* 1998; 4:509-519.
49. Cahill J, Wardle PG, Philip G, Meadowcroft J. Autoantibodies and embryo implantation rates. *Fertil Steril* 1996; 65:208.
50. Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer ST. Bcl-2 heterodimerises in vitro with a conserved homologue Bax that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74:609-619.
51. Meyer R. Über den Staude der Frage der Adenomyosites Adenomyoma in Allgemeinen und Adenomyonnetitis Sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 1919; 36:745-759.
52. Meigs JV. Endometriosis: etiologic role of marriage, age and parity: conservative treatment. *Obstet Gynecol* 1953; 2:46-50.
53. Kauma S, Clark MR, White C et al. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol Clin* 1988; 72:13-18.
54. Morita M, Yano Y, Otaka K et al. Minimal and mild endometriosis. Nd: YAG laser treatment and changes in prostaglandin concentrations in peritoneal fluid. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1990; 35:621-624.
55. Weed JC, Arguembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:885-893.
56. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70:115-22.
57. Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50(Suppl.):3-10.

58. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of symptomatic endometriosis: does it benefit infertility? *Br Med J* 1987; 294:272-274.
59. Williams EA, Collins VP, Clayton SG. Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:337-341.
60. Kaupilla A, Poulakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis prostaglandins. 1979; 18:655-661.
61. Buttram VC, Cyclic use of combination oral contraceptives and the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 31:347-348.
62. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Human Reprod* 1991; 6:554-549.
63. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47:40-44.
64. Telimaa S, Apter D, Reinila M, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of hormonal and biochemical effects of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 36:97-105.
65. Surrey ES, Halme J. Direct effects of medroxyprogesterone acetate, danazol and leuprolide acetate on endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 1992; 58:273-278.
66. Venturini PL, Bertolini S, Brunengi MCM. Endocrine metabolic and clinical effects of gestrinone in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 52:589-599.
67. Shaw RW. Evaluation of treatment with gonadotrophin-releasing hormone analogues. In Shaw RW (Eds.): *Endometriosis – Current understanding and management*. Blackwell science Ltd. 1995; p 206-234.
68. Kiesel L, Thomas K, Tempore A et al. Efficacy and safety of buserelin treatment of endometriosis. In Chandha DR, Buttram VC (Eds.): *Current concepts in endometriosis* 1990, p 179-196.
69. Somigliana E, Chiodini A, Odorizzi MP, Pompei F, Vigano P. La terapia dell'endometriosi. *Nuove prospettive*. *Minerva Ginecol* 2003; 55:15-25.

70. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000; 6:413-8.
71. Gordts S, Campo R, Brosens I, Puttemans P. Endometriosis: modern surgical management to improve fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 2:275-287.
72. Gordts S, Boeckx W, Brosens I. Microsurgery of endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1984; 42:520-525.
73. Costoya LA. Evaluating surgical laparoscopy for treatment of endometriosis associated infertility. *Reproductive Medicine in the Twenty-First Century, Proceedings of the IFFS* 2001; pp. 365-370.
74. Mol BW, Collins JA, Burrows EA et al. Comparision of histerosalpingography and laparoscopy in predicting fertily outcome. *Human Reproduction* 1999;14:1237-1242.
75. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet and Gynecol* 1927;14:422-469.
76. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol of the British Empire* 1957;44:481-487.
77. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Human Reproduction* 2002; 17:432-435.
78. Donnez J, Nisolle M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the recto vaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-596.
79. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 1996; 66:517-521.
80. Saleh H, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72:322-324.

81. Kodama, Hideya, Fukuda, Jun, Karube, Hiroko, Matsui, Toshihiko, Shimizu, Yasushu, Tanaka, Toshinobu. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1996; 66:974-979
82. Clinical Green Top Guidelines: The investigation and management of Endometriosis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2000.
83. Lessey, Bruce A. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000; 73:1089-1096
84. Vasiljevic M, Dragojevic S, Stanimirovic B, Ganovic R, Antic N, Garalejic E. Endometriosis and infertility, diagnostic procedures and treatment. *Fertil Steril* 1998; 70:257-258.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso de graduação em Medicina, resolução n° 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.